

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-106686
(43)Date of publication of application : 17.04.2001

(51)Int.CI. C07D403/12
C07D309/08
// C07B 61/00

(21)Application number : 2000-262200 (71)Applicant : PFIZER PROD INC
(22)Date of filing : 31.08.2000 (72)Inventor : NORRIS TIMOTHY
HNATOW MEGAN ELIZABETH

(30)Priority

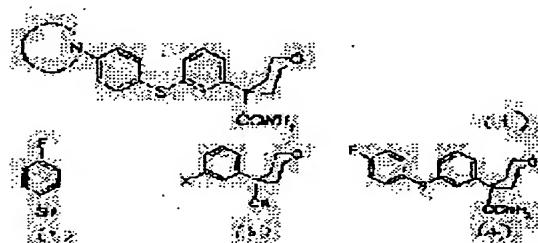
Priority number : 1999 151610 Priority date : 31.08.1999 Priority country : US

(54) PRODUCTION OF 5-LIPOXYGENASE INHIBITOR HAVING VARIOUS HETEROCYCLIC RING SYSTEMS

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method for producing a compound expressed by formula I and inhibiting the action of a lipoxygenase enzyme, and its intermediate.

SOLUTION: The method for producing the new compound of formula I is provided by reacting compounds expressed by formulae II and III in the presence of a strong base, a transition metal catalyst including palladium metal complex and a didentate, chiral and axially asymmetric aromatic compound in an aliphatic alcohol solvent having 2-7 carbon atoms to prepare a compound of formula IV, reacting the compound of formula IV with a single ring or two ring type heterocyclic compound in an aprotic solvent in the presence of a strong base, or sometimes in the presence of a phase transfer catalyst and heating under a nitrogen atmosphere to obtain the compound of formula I.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 31.08.2000

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 16.07.2002

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-106686

(P 2001-106686 A)

(43) 公開日 平成13年4月17日(2001.4.17)

(51) Int. Cl.
C 07 D 403/12
309/08
// C 07 B 61/00

識別記号
3 0 0

F I
C 07 D 403/12
309/08
C 07 B 61/00 3 0 0

マコト (参考)

審査請求 有 請求項の数10 OL (全 54 頁)

(21) 出願番号 特願2000-262200 (P2000-262200)
(22) 出願日 平成12年8月31日 (2000.8.31)
(31) 優先権主張番号 60/151610
(32) 優先日 平成11年8月31日 (1999.8.31)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 397067152
ファイザー・プロダクツ・インク
アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市
イースタン・ポイント・ロード
(72) 発明者 ティモシー・ノリス
アメリカ合衆国コネチカット州06340, グロ
トン, イースタン・ポイント・ロード, ファイ
ザー・インク, セントラル・リサーチ・ディヴ
ィジョン
(74) 代理人 100089705
弁理士 杉本 一夫 (外5名)

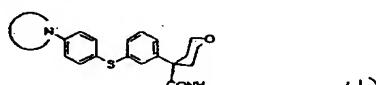
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 様々な複素環系を有する5-リポキシゲナーゼ阻害剤の製造方法

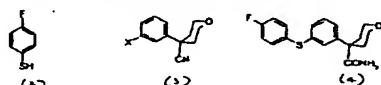
(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 式(1)で示されるリポキシゲナーゼ酵素の作用を阻害する化合物、その中間体の製造方法、

雰囲気下で加熱することにより化合物(1)を生成する。



【解決手段】 2~7個の炭素原子を有する脂肪族アルコール溶媒中で、強塩基、パラジウム金属錯体を含む遷移金属触媒、二座、キラル、軸的非対称性芳香族化合物の存在下において式(2)、式(3)の化合物を反応させ式(4)の化合物を調整する。



(4) の化合物に2つの窒素を含む单環もしくは二環式複素環化合物を非プロトン性溶媒中で強塩基の存在下、場合によっては相間移動触媒の存在下に反応させ、窒素

TP14-0130-001w
-14
04.9.14
SEARCH REPORT

ル；ナフチル；ビフェニル；ピリジル；キノリニル；もしくはシクロヘキシリル基を形成し；A及びBは両者とも、それぞれ、ARYL¹及びARYL²の1及び2として識別される炭素原子に直接結合するか、又は1及び2として識別される隣接構成炭素原子である炭素原子であり、その場合、配向が指定されていないA及びBに結合する結合は1及び2として識別される炭素原子に対して α で炭素原子に結合し；並びに該配向が指定されていない結合は反対の配向を有し、それにより該補助配位子が軸的に非対称でなければならず；並びに式(5.5.)

1)において：p及びqは独立に0、1又は2であり；R¹、R²、R³、及びR⁴は独立の基準で選択されて上記と同じ意味を有し；Zは-N(R⁵)—又は-(CH₂)—であって、R⁵は水素又は(C₁-C₄)アルキルであり；ただし、Zが-N(R⁵)—であるときにp及びqは0ではあり得ず；及び、R¹、R²、R³、及びR⁴に結合する配向が指定されていない結合については、該R¹及びR²の結合は該R³及びR⁴の結合とは反対の配向を有し、それにより該補助配位子が軸的に非対称でなければならない。)

好ましくは、(S)-(—)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(S-BINAP)である補助配位子の存在下において；作製し、一次に-

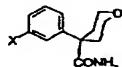
— (b) 該反応混合物を、好ましくは還流温度で、好ましくは12ないし36時間、より好ましくは18ないし24時間加熱し；それにより該式(2.0.0)の化



(ここで、M及びR⁵は上で定義される通りである)；好ましくは、水酸化ナトリウム、NaOH；水酸化カリウム、KOH；ナトリウムエトキシド、NaOCH₂CH₃；又はカリウムtert-ブトキシド、KOC(C₄H₉)₃の存在下において；作製し、一次に-

— (b) 該反応混合物を、好ましくは還流温度で、好ましくは3ないし8時間、より好ましくは5ないし6時間加熱し；それにより式(3.2.0)の化合物を生成し：

【化7】



(3.2.0)



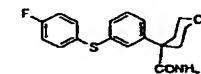
(ここで、M及びR⁵は上で定義される通りである)；好ましくは、水酸化ナトリウム、NaOH；水酸化カリウム、KOH；ナトリウムエトキシド、NaOCH₂CH₃；又はカリウムtert-ブトキシド、KOC(C₄H₉)₃の存在下において；—並びに、さらに-

— (3) パラジウム金属錯体を含む遷移金属触媒の存

合物を生成し、場合によってはそれを通常の分離技術を用いて単離することを含む方法。

【請求項2】式(2.0.0)のテトラヒドロ-4-[3-(4-フルオロフェニル)チオ]フェニル-2H-ピラン-4-カルボキサミドの製造方法であって：

【化5】

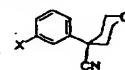


(2.0.0)

— (a) 以下のもの

— (1) 式(3.0.0)のテトラヒドロ-4-(3-プロモ-もしくはヨード-フェニル)-2H-ピラン-4-ニトリル：

【化6】



(3.0.0)

(ここで、Xはプロモ又はヨードである)；からなる反応混合物を、

— (2) 合計で2ないし7個の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐鎖脂肪族アルコールからなる溶媒、場合によってはそれらの水性混合液としての溶媒中で、

— (3) 式(5.0.0)の強塩基：

(5.0.0)

(ここで、Xはプロモ又はヨードである)；一次に-

— (c) 該式(3.2.0)の化合物及び式(4.0.0)の4-フルオロチオフェノール：

【化8】



(4.0.0)

からなる反応混合物を、

— (1) 上で定義されるアルコールからなる溶媒に；

— (2) 式(5.0.0)の強塩基：

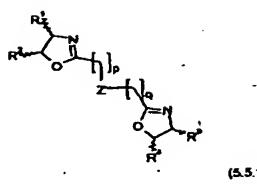
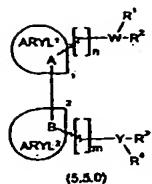
(5.0.0)

在下において；—並びに、さらにまた—

— (4) 該パラジウム金属錯体を含む遷移金属触媒の補助配位子であって、式(5.5.0)又は(5.5.1)の二座、キラル、軸的非対称性芳香族化合物：

【化9】

5



6

(ここで、式(5.5.0)において：W及びYは両者ともリンであるか、もしくは両者とも窒素であり；m及びnは独立に1又は2であり；R¹、R²、R³、及びR⁴は水素；(C₁—C₄)アルキル；フェニル；ナフチル；ビフェニル；トリル；フリル；ピロリル；及びピリジルからなる群より独立に選択され；ARYL¹及びARYL²はフェニル；ビフェニル；1—もしくは2—ナフチル；ビリジル；及びキノリニルからなる群より独立に選択され；又はARYL¹及びARYL²は一緒になってフェニル；ナフチル；ビフェニル；ビリジル；キノリニル；もしくはシクロヘキシル基を形成し；A及びBは両者とも、それぞれ、ARYL¹及びARYL²の1及び2として識別される炭素原子に直接結合するか、又は1及び2として識別される隣接構成炭素原子である炭素原子であり、その場合、配向が指定されていないA及びBに結合する結合は1及び2として識別される炭素原子に対して α で炭素原子に結合し；並びに該配向が指定されていない結合は反対の配向を有し、それにより該補助配位子が軸的に非対称でなければならず；並びに式(5.5.1)において：p'及びq'は独立に0、1又は2であり；R¹、R²、R³、及びR⁴は独立の基準で選択され、上記と同じ意味を有し；Zは—N(R⁶)—又は—(C₂H₄)—であって、R⁶は水素又は(C₁—C₄)アルキルであり；ただし、Zが—N(R⁶)—であるときにp'及びq'は0ではあり得ず；及び、R¹、R²、R³、及びR⁴に結合する配向が指定されていない結合については、該R¹及びR²の結合は該R³及びR⁴の結合とは反対の配向を有し、それにより該補助配位子が軸的に非対称でない

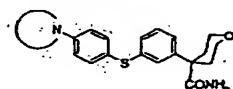
ればならない。)である補助配位子の存在下において：

10 作製し、一次に—

— (d) 該反応混合物を、好ましくは還流温度で、好ましくは5ないし1.5時間、より好ましくは8ないし10時間加熱し；それにより該式(2.0.0)の化合物を生成する、ことを含む方法。

【請求項3】式(1.3.0)の化合物の製造方法であって：

【化10】



20

(ここで、

— 下記(1.3.1)の部分：

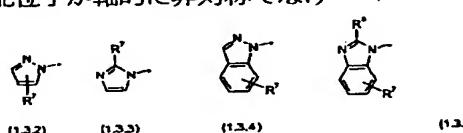
【化11】



30

は、式(1.3.2)、(1.3.3)、(1.3.4)又は(1.3.5)の、2つの窒素原子を含む電子欠乏性単環式もしくはベンゾ融合二環式N—複素環基であり：

【化12】



ここで、

— “★”は、式(1.3.2)、(1.3.3)、(1.3.4)又は(1.3.5)の部分の結合点を表す記号であり；
— R⁷及びR⁸は、H；直鎖もしくは分岐鎖(C₁—C₄)アルキル；及び(C₆—C₁₀)アリールからなる群より独立に選択され；ここで、該アルキル及びアリール基はハロ；ヒドロキシ；シアノ；アミノ；(C₁—C₄)

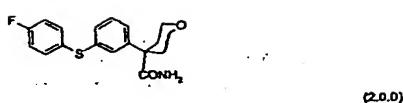
アルキル；(C₁—C₄)アルコキシ；(C₁—C₄)アルキルチオ；(C₁—C₄)ハロ置換アルキル；(C₁—C₄)ハロ置換アルコキシ；(C₁—C₄)アルキルアミノ；及びジ(C₁—C₄)アルキルアミノからなる群より選択される0ないし2個の置換基で置換されている。)

— (a) 以下のもの、

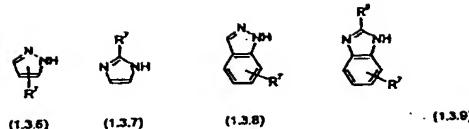
— (1) 式(2.0.0)のテトラヒドロ-4-[3-(4-フルオロフェニル)チオ]フェニル-2H-ピ

50

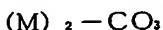
9



-及び-

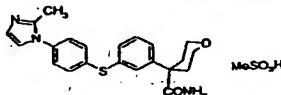


(ここで、R⁷及びR⁸は上記と同じ意味を有する。) からなる反応混合物を；



(ここで、Mは、リチウム、Li；ナトリウム、Na；カリウム、K；ルビシウム、Rb；及びセシウム、Csからなる群より選択されるアルカリ金属、1/1a族元素である。) の存在下において；作製し、一次に-

- (b) 該反応混合物を、好ましくは還流温度、窒素



- (2) 式(1.3.6)、(1.3.7)、(1.3.8)又は(1.3.9)の、2つの窒素原子を含む電子欠乏性单環式もしくはベンゾ融合二環式N-複素環：

【化19】

- (3) 非プロトン性溶媒中で；

- (4) 式(5.1.0)の炭酸塩：



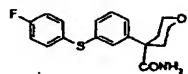
雰囲気下で加熱し；それにより式(1.3.0)の化合物を生成する、ことを含む方法。

【請求項5】実質的に純粋な式(1.0.1)のメシレート塩の製造方法であって：

【化20】

- (a) 式(2.0.0)の化合物：

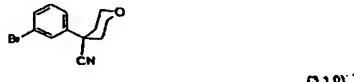
【化21】



を調製する工程であって：

- (1) 以下のもの、
- (i) 式(3.1.0)のテトラヒドロ-4-(3-ブロモフェニル)-2H-ピラン-4-ニトリル：

【化22】



-及び-- (ii) 式(4.0.0)の4-フルオロチオフェノール：

【化23】



からなる反応混合物を、

- (iii) 合計で2ないし7個の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐鎖脂肪族アルコールからなる溶媒、場合によってはそれらの水性混合液としての溶媒中で；

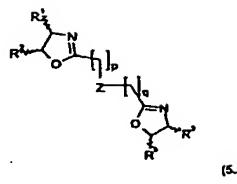
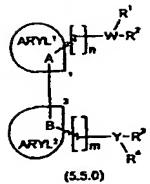
- (iv) 水酸化ナトリウム、NaOH；及び水酸化カリウム、KOHからなる群より選択される強塩基の存在下において；-並びに、さらに-

- (v) パラジウム金属錯体からなる群より独立に選択されるメンバーを含む遷移金属触媒の存在下において、-並びに、さらにまた-

- (vi) 該パラジウム金属錯体を含む遷移金属触媒の補助配位子であって、式(5.5.0)又は(5.5.1)の二座、キラル、軸的非対称性芳香族化合物：

【化24】

11



(ここで、式(5.5.0)において：W及びYは両者ともリンであるか、もしくは両者とも窒素であり；m及びnは独立に1又は2であり；R¹、R²、R³、及びR⁴は水素；(C₁—C₄)アルキル；フェニル；ナフチル；ビフェニル；トリル；フリル；ピロリル；及びピリジルからなる群より独立に選択され；ARYL¹及びARYL²はフェニル；ビフェニル；1—もしくは2—ナフチル；ピリジル；及びキノリニルからなる群より独立に選択され；又はARYL¹及びARYL²は一緒になってフェニル；ナフチル；ビフェニル；ピリジル；キノリニル；もしくはシクロヘキシル基を形成し；A及びBは両者とも、それぞれ、ARYL¹及びARYL²の1及び2として識別される炭素原子に直接結合するか、又は1及び2として識別される隣接構成炭素原子である炭素原子であり、その場合、配向が指定されていないA及びBに結合する結合は1及び2として識別される炭素原子に対して α で炭素原子に結合し；並びに該配向が指定されていない結合は反対の配向を有し、それにより該補助配位子が軸的に非対称でなければならない；並びに式(5.5.1)において：p及びqは独立に0、1又は2であり；R¹、R²、R³、及びR⁴は独立の基準で選択されて上記と同じ意味を有し；Zは—N(R⁵)—又は—(C₁H₂)—であって、R⁵は水素又は(C₁—C₄)アルキルであり；ただし、Zが—N(R⁵)—であるときにp及びqは0ではあり得ず；及び、R¹、R²、R³、及びR⁴に結合する配向が指定されていない結合については、該R¹及びR²の結合は該R³及びR⁴の結合とは反対の配向を有し、それにより該補助配位子が軸的に非対称でなければならない。)である補助配位子の存在下において；作製し、一次に—

- (2) 該反応混合物を加熱し；それにより該式(2.0.0)の化合物を生成する工程；
- (b) 該式(2.0.0)の化合物及び式(1.3.10)の化合物：

【化25】



(1.3.10)

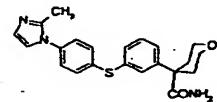
からなる反応混合物を、

- (1) 非プロトン性溶媒中で；
- (2) 水酸化ナトリウム、NaOH；及び水酸化カリウム、KOHからなる群より選択される、固体状の強

10

塩基の存在下において；—並びに、場合によっては—
 — (3) 触媒量の炭酸セシウム、Cs₂CO₃、又は相間移動触媒の存在下において；作製し、一次に—
 — (c) 該反応混合物を窒素雰囲気下で加熱し、それにより式(1.0.0)の化合物：

【化26】



(1.0.0)

20

を生成する工程；一次に—

- (d) 該加熱された反応混合物中に含まれる該式(1.0.0)の化合物の濃縮メタノール溶液を形成し、
 — (1) ここで、該加熱されたメタノール溶液は、該メタノール溶液の形成の前、その間、又はその後に添加されるメタンスルホン酸、MeSO₃Hをさらに含み；
 — (2) 該加熱されたメタノール溶液を依然として加熱された状態にある間に濾過し、その後得られた濾液を濃縮し；
 — (3) 該式(1.0.0)の化合物の該濾液からの結晶化を、該濾液中の残留メタノールを酢酸エチルで置換することによって誘発し；及び
 — (4) その後、結晶形態にある、該実質的に純粋な式(1.0.1)のメシレート塩を回収する工程；—又は、その代わりに、統いて—
 — (e) 該加熱された反応混合物中に含まれる該式(1.0.0)の化合物の濃縮メタノール溶液を形成し；
 40 — (1) 該加熱されたメタノール溶液を依然として加熱された状態にある間に濾過し、その後得られた濾液を濃縮し；
 — (2) 該濾液をメタンスルホン酸、MeSO₃Hで処理し；
 — (3) 該式(1.0.0)の化合物の該濾液からの結晶化を、該濾液中の残留メタノールを酢酸エチルで置換することによって誘発し；及び
 — (4) その後、結晶形態にある、該実質的に純粋な式(1.0.1)のメシレート塩を回収する工程；を含む方法。

50

【請求項6】結晶形態にある前記実質的に純粹な式

(1. 0. 1) のメシレート塩の回収に工程 (d) が用いられ、その間、前記残留メタノールの置換が実質的に純粹な式 (1. 0. 1) のメシレート塩を含む結晶性生成物が単離されるまで酢酸エチルを連続的に添加することによって行われる、請求項5による方法。

【請求項7】工程 (a) (1) (v) における前記パラジウム金属錯体が：テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 、 $[(C_6H_5)_3P]$ · Pd (0) ; テトラキス (メチルジフェニルホスフィン) パラジウム (0) 、 $[(C_6H_5)_2PCH_3]$ · Pd (0) ; ドラスージクロロビス (メチルジフェニルホスフィン) パラジウム (II) 、 $[(C_6H_5)_2PCH_3]$ · PdCl₂ ; ジクロロビス [メチレンビス (ジフェニルホスフィン)] ジパラジウム-ジクロロメタン付加物；ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) 、 $[(C_6H_5)_3P]$ · PdCl₂ ; トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) - クロロホルム付加物、 $(C_6H_5CH=CHCOCH=CHC_6H_5)_3Pd$ · CHCl₃ ; ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (0) 、 $(C_6H_5CH=CHCOCH=CHC_6H_5)_2Pd$; [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フエロセン] ジクロロパラジウム (II) 、ジクロロメタンとの錯体ビス [1, 2-ビス (ジフェニルホスフィノ) エタン] パラジウム (II) ; 及び (π-アリル) パラジウム (II) 塩化物二量体、からなる群より選択されるメンバーである、請求項5による方法。

【請求項8】工程 (b) (1) において、前記非プロトン性溶媒が、ヘキサン；1, 4-ジオキサン；四塩化炭素；ベンゼン；トルエン；キシレン；ジエチルエーテル；クロロホルム；酢酸エチル；テトラヒドロフラン (THF) ; 塩化メチレン；ベキサメチルリン酸トリアミド (HMP T) ; ニトロメタン；N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) ; アセトニトリル；スルホラン；及びジメチルスルホキシド (DMSO) から本質的になる群より選択されるメンバーである、請求項5による方法。

【請求項9】前記相間移動触媒が、臭化セチルトリメチルアンモニウム (CTMAB) ; ジベンゾー-18-クラウン-6 (DB-18-c-6) ; ジシクロヘキサノー-18-クラウン-6 (DC-18-c-6) ; 18-クラウン-6 (18-c-6) ; 臭化 (-)-N-ドデシル-N-メチルエフェドリニウム (DMCOH) ; ヘキサメチルリン酸トリアミド (HMP T) ; 臭化セチルピリジニウム (NCP B) ; 塩化N-ベンジルキニニウム (QUI BEC) ; 臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム (TBAB) ; 塩化テトラ-n-ブチルアンモニウム (TBAC) ; 水酸化テトラ-n-ブチルアンモニウム (TBAH) ; 硫酸水素テトラ-n-ブチルアンモニウム (TBAHS) ; ヨウ化テトラ-n-ブチルアンモニ

ウム (TBA I) ; 塩化テトラエチルアンモニウム水和物 (TEAC) ; トリー-n-ブチルアミン (TB A) ; 臭化ベンジルトリブチルアンモニウム (TBBA B) ; 臭化ヘキサデシルトリブチルホスホニウム (TB HDPB) ; 臭化ベンジルトリエチルアンモニウム (TEBAB) ; 塩化ベンジルトリエチルアンモニウム (TEBA) ; 塩化ヘキサデシルトリエチルアンモニウム (TEHDAC) ; 塩化テトラメチルアンモニウム (T MAC) ; 塩化ヘキサデシルトリメチルアンモニウム (TMHDAC) ; 及び塩化オクチルトリメチルアンモニウム (TMOAC) からなる群より選択されるメンバーである、請求項5による方法。

【請求項10】前記相間移動触媒が、臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム (TBAB) ; 塩化テトラ-n-ブチルアンモニウム (TBAC) ; 水酸化テトラ-n-ブチルアンモニウム (TBAH) ; ヨウ化テトラエチルアンモニウム (TBA I) ; 及び塩化テトラエチルアンモニウム水和物 (TEAC) からなる群より選択される四級アンモニウム塩である、請求項5による方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】1998年12月8日出願の同時係属出願第09/207,342号 (代理人整理番号PC87-08C) が参照され、これは、1998年2月6日出願の出願第09/020,014号 (代理人整理番号PC8708-B) (現在は米国特許第5,883,106号) の分割出願であり、これは、1995年5月29日出願の出願第08/809,901号 (代理人整理番号PC8708A) (現在は放棄されている) の継続出願であり、これは、1994年10月18日出願の出願PCT/JP94/01747 (代理人整理番号PC8708) (現在は放棄されている) ; 及び1995年5月29日出願の出願PCT/IB95/00408の§371 (代理人整理番号PC8708A) (現在は失効し、1996年4月25日にWO96/11911として公開されている) の優先権を主張し、後者は炎症性疾患及びアレルギーの治療において有用な5-リポキシゲナーゼ阻害剤を開示する。これらの5-リポキシゲナーゼ阻害剤を開製するための幾つかの方法がそこに開示されているが、開示されているもので当業者に本発明の改善法を教示するものはない。

【0002】また、1998年12月22日出願の同時係属出願第60/113,221号 (代理人整理番号PC10097) も参照され、これは4-(3-[(4-(2-メチル-1-イミダゾール-1-イル)-フェニルスルファニル)-フェニル]-テトラヒドロビラン-4-カルボン酸アミドメチルスルホネートの新規調製方法を開示する。しかしながら、開示されるこの方法は本発明のものと同じではない。

【0003】さらに、本願と同じ日付で出願された同時

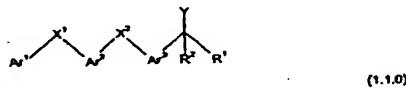
係属出願、代理人整理番号PC10530及びPC10682も参照され、これらも様々な複素環系を有する5-リポキシゲナーゼ阻害剤の製造方法に関与し、かつ本願の方法と共に幾つかのプロセス要素を有する。

【0004】

【従来の技術】WO 96/11911には、以下の構造式(1.0)を特徴とする、5-リポキシゲナーゼ酵素の活性の阻害剤として活性である新規化合物の類が開示されている：

【0005】

【化27】



【0006】(ここで、

$-Ar^1$ は、イミダゾリル；ピロリル；ピラゾリル；1, 2, 3-トリアゾリル；1, 2, 4-トリアゾリル；インドリル；インダゾリル；及びベンズイミダゾリルからなる群より選択される複素環部分であり；環窒素原子を介して X^1 に結合し；並びにハロ；ヒドロキシ；シアノ；アミノ； (C_1-C_4) アルキル； (C_1-C_4) アルコキシ； (C_1-C_4) アルキルチオ； (C_1-C_4) ハロ置換アルキル； (C_1-C_4) ハロ置換アルコキシ； (C_1-C_4) アルキルアミノ；及びジ (C_1-C_4) アルキルアミノからなる群より選択される0-2個の置換基で置換されており； $-X^1$ は、直接結合又は (C_1-C_4) アルキレンであり； $-Ar^2$ は、ハロ；ヒドロキシ；シアノ；アミノ； (C_1-C_4) アルキル； (C_1-C_4) アルコキシ； (C_1-C_4) アルキルチオ； (C_1-C_4) ハロ置換アルキル；及び (C_1-C_4) ハロ置換アルコキシからなる群より選択される0-2個の置換基で置換されているフェニレンであり； $-X^2$ は $-A-X-$ 又は $-X-A-$ であって、 A は直接結合又は (C_1-C_4) アルキレン及び X はオキシ；チオ；スルフィニル；又はスルホニルであり； $-Ar^3$ は、フェニレン；ピリジレン；チエニレン；フリレン；オキサゾリレン；及びチアゾリレンからなる群より選択される構成要素であり；ハロ；ヒドロキシ；シアノ；アミノ； (C_1-C_4) アルキル； (C_1-C_4) アルコキシ； (C_1-C_4) アルキルチオ； (C_1-C_4) ハロ置換アルキル； (C_1-C_4) ハロ置換アルコキシ； (C_1-C_4) アルキルアミノ；及びジ (C_1-C_4) アルキルアミノから選択される0-2個の置換基で置換されており； $-R^1$ 及び R^2 は各々 (C_1-C_4) アルキルであり；又は一緒になって式： $-D^1-Z-D^2-$ の基を形成し、この基はそれが結合する炭素原子と共に3ないし8個の原子を有する環を定義し、ここで D^1 及び D^2 は (C_1-C_4) アルキレンであり、かつ Z は直接結合であるか、又はオキシ；チ

オ；スルフィニル；スルホニル；もしくはビニレンであり；並びに D^1 及び D^2 は (C_1-C_4) アルキルで置換されていてもよく；並びに $-Y$ は、 $CONR^3R^4$ ； CN ； $C(R^3)=N-OR^4$ ； $COOR^3$ ； COR^3 ；又は $CSNR^3R^4$ であり；ここで、 $-R^3$ 及び R^4 は各々H又は (C_1-C_4) アルキルである。)

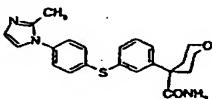
上記化合物に関して、 (C_1-C_4) ハロ置換アルキルの好ましい意味はトリフルオロメチルであり； (C_1-C_4) ハロ置換アルコキシの好ましい意味はトリフルオ

ロメトキシである。上記化合物の好ましい群は、 Ar^1 が1, 4-フェニレンであり、 Ar^3 が1, 3-フェニレン又は5-フルオロ-1, 3-フェニレンであるものからなる。この好ましい群のうちで、より好ましい化合物は、 Ar^1 が2-アルキルイミダゾリルであり； X^1 が直接結合であり；かつ Y が $CONH_2$ であるもの；及び Ar^1 がピロリルであり； X^1 が CH_2 であり；かつ Y が $CONH_2$ であるものである。

【0007】上述の類の阻害性化合物の特に好ましい群は下記式(1.0.0)の化合物である：

【0008】

【化28】



(1.0.0)

【0009】リポキシゲナーゼ酵素の作用を阻害する化合物は、ヒトを含めた哺乳動物における炎症性疾患、アレルギー及び循環器病の治療又は緩和に有用である。リポキシゲナーゼ酵素の活性はアラキドン酸カスケードの一部として生じる。アラキドン酸は幾つかの群の生物学的に活性な内在性代謝物の生物学的前駆体である。アラキドン酸は、最初に、膜リン脂質からホスホリバーゼA2の作用によって放出される。次に、アラキドン酸は、(i) シクロオキシゲナーゼによって代謝されてプロスタサイクリンを含むプロスタグランジン及びトロンボキサンを生じるか；又は(ii) リポキシゲナーゼによって代謝されてヒドロペルオキシ脂肪酸を生じ、これはさらにロイコトリエンに変換されることがある。

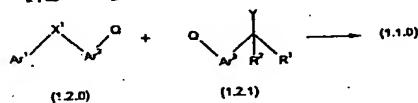
【0010】そのロイコトリエンはまた非常に強力であって様々な生物学的効果を誘発し、例えば、ペプチドロイコトリエン、LTC₄、LTD₄、及びLTE₄は重要な気管支収縮因子及び血管収縮因子であり、かつ毛細血管透過性を増加させることにより血漿の血管外遊出を引き起こす。LTC₄は強力な走化性作用因子であり、炎症部位での白血球の浸潤及び脱颗粒化を増強する。ロイコトリエンは、喘息、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性鼻炎、関節リウマチ、痛風、乾癬、アトピー性皮膚炎、成人呼吸窮迫症候群(ARDS)、及びクローン病を含

む炎症性腸疾患を含む多くのヒトの疾患状態に関連付けられている。リポキシゲナーゼを、及び結果としてロイコトリエンの產生を能動的に阻害する作用因子は、急性及び慢性炎症状態の治療において高い治療上の価値を有するものである。Masamune and Melvin, Annual Report s in Medicinal Chemistry 24, 71-80 (1989) を参照のこと。特定のリポキシゲナーゼ阻害剤が EP 0 462 83 0; EP 0 505 122; 及び EP 0540 165 に開示されている。

【0011】上述の公開出願 WO 96/39408 に記載されるリポキシゲナーゼ阻害剤の幾つかの調製方法がそこで説明されている。そのような調製方法の一例は式 (1. 2. 0) の化合物と式 (1. 2. 1) の化合物とのカップリングであり、これは以下に記載される反応スキームで表すことができる：

【0012】

【化29】



【0013】ここで、 Ar^1 は 2-メチル-1-イミダゾール-1-イルであり； X^1 は直接結合であり； Ar^2 及び Ar^3 は両者ともフェニレンであり； Y は CN であり；並びに R^1 及び R^2 は一緒に 3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピランを形成する。 X^2 は S であってその結果チオエーテルが生じ、これはチオ尿素及び適切な触媒、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム、及び還元剤、例えば、水素化シアノホウ素ナトリウムの存在下における 2 つの Q 置換可能基の反応によって形成される。Chem. Lett., 1379-1380 (1986)；及び上でさらに記載される US 5,883,106 を参照のこと。適切な置換可能基 Q はハロ又はスルホニルオキシ基を含むものと言われている。

【0014】

【発明が解決しようとする課題及び課題を解決するための手段】本発明は式 (1. 0. 0) の型の化合物の合成

による調製に用いられる方法の領域にあり、そのうちの幾つかは既知化合物であり、幾つかは新規化合物であり、かつ幾つかはこれまで当該技術分野において公知の調製方法を用いることができないため公有状態にはない。しかしながら、これらの化合物の全ては、5-リポキシゲナーゼの阻害剤としての生物学的活性を有する。

【0015】本発明の製造方法及びそれと技術の現状との関係のより素早く完全な理解を促進するため、反応工程の流れを簡素化した様式で示し、かつ具体的な例示によってこのプロセスのパラメータを示す合成スキーム (1.0. 0. 0) を以下に記す。

合成スキーム (1.0. 0. 0)

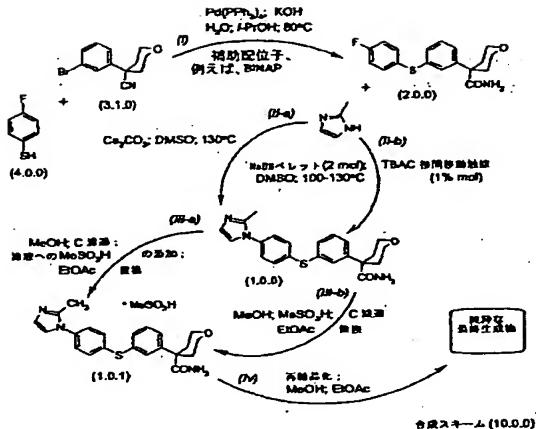
以下の合成スキームから、本発明の製造方法における第 1 工程がアルコキシ脱ハロゲン化 (alkoxy-de-halogenation) のための Williamson 反応に類似するアルキルチオ脱ハロゲン化 (alkylthio-de-halogenation) 技術を用いることによるチオエーテルの形成を含むことが認められるであろう。この工程は、特定の二座補助配位子の類、例えば、BINAP からのメンバーと共に用いられるパラジウム触媒によって触媒される。

【0016】この第 1 工程の後、本発明の製造方法における次の 2 つの連続する工程は両者とも代替経路を含む。第 2 工程 (ここでは、例えば、2-メチル-1-イミダゾール-1-イル基をフッ素原子置換によって結合させる) は、この合成スキームにおいて (ii-a) 及び (ii-b) として識別される 2 つの方法で行うことができる。第 1 の方法は炭酸セシウム、 CS_2 、 CO_2 の使用を含み、これに対して第 2 の方法は固体水酸化ナトリウム、 $NaOH$ の使用を含み、かつ触媒量の炭酸セシウム、 CS_2 、 CO_2 、又は TBAIC のような相間移動触媒を用いることができる。

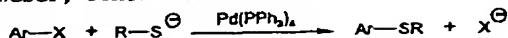
【0017】第 3 工程は、(iii-a) 及び (iii-b) として識別される、メシレート塩を調製する 2 つの異なるアプローチを含む。次に、工程 (iv) において純粋な最終生成物を調製する。

【0018】

【化30】



【0019】チオレートアニオン又はチオールそれ自体によるアリールハロゲン化物のパラジウム触媒求核置換を最初に用いるプロセスによって式(1.0.0)の型の化合物を調製できることが当該技術分野において公知である。対称性エーテルの他に非対称性エーテルを調製するための最良の一般法である Williamson 反応と同様に、相間移動触媒によって収率が改善される。イオウ含有化合物の調製における相間移動触媒の使用の詳細な処理については、例えば、Weber; Gokel Phase Transfer



【0021】(ここで、XはI又はBrであり；かつRはフェニル又は(C₁—C₄)アルキルである。)技術文献にはパラジウム触媒合成に関する幾つかの開示が含まれている。例えば、Brocato et al., *Tetrahedron Lett.* 33, 7433 (1992) を参照のこと。これには、パラジウム(0)及びパラジウム(II)触媒の両者を必要とする、二官能性芳香族化合物と末端アルキン及び一酸化炭素とのパラジウム、特にPd(PPh₃)₄触媒反応に基づく環形成が記載されている。

【0022】Arcadi et al., Tetrahedron Lett. 34, 2813 (1993) には、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)及び K_2CO_3 の存在下におけるアリールハロゲン化物及び2-プロパルギル-1,3-ジカルボニル化合物からの2,3,5-置換フランの合成が開示されている。著者らは、塩基の性質が反応の経過に強く影響を及ぼすことを観察している。

【0023】McClure and Danishefsky, J. Am. Chem. Soc. 115, 6094-6100 (1993) には、トリエチルアミンを含むアセトニトリル中の触媒性テトラカイド（トリフェニルホスフィン）-パラジウム(0)を用いる、収量9%

20 Catalysis in Organic Synthesis, Springer; New York, 221-233 (1977) を参照のこと。本発明の方法の初期段階に関するさらなる詳細は Migita et al., Bull. Chem. Soc. Japan 53, 1385-1389 (1980) に見出すことができる。この初期段階は以下の反応スキームで表すことができる：

[0020]

【化31】



0 %での 1, 5-エポキシベンズアゾシン同属種の合成が開示されている。

【0024】Nuss et al., J. Am. Chem. Soc. 115, 6991-6992 (1993) には、THF中のテトラキス(トリフェニルホスフィン)一パラシウム(0)及びアルキニルスタンナン反応体を用いるネオカルジノスタチン(neocarzinostatin)発色団類似体の合成が開示されている。

[0025] Paquette and Astles, J. Org. Chem. 58, 165-169 (1993) には、還流ベンゼン又はジメトキシエ

40 タン中で行われるビニルスタンナンへのバラジウム
(0) 触媒カップリングが介在する、側鎖伸長部を有する
フランセンブランオリド (furanocembranolides) の合
成が開示されている。著者らは、この反応が溶媒依存性
であり、クロロホルムに変更することが特に有益である
ことを注記している。

【0026】配位子をパラジウム触媒と共に用いることも技術文献、例えば、Backvall, "Metal-Mediated Additions to Conjugated Dienes", Advances in Metal-Organic Chemistry, 1, 135-175 (1989) に記述されてお

50 り、これにはメンチルー及びネオメンチルージフェニル

ホスフィン複合体を使用することによりシクロペニタジエン及びシクロヘキサジエンのパラジウム触媒ヒドロシリル化において生じる対称性誘導が低下することが開示されている。

【0027】また、技術文献には、パラジウムに加えて他の遷移金属の触媒反応への使用に関する幾つかの開示も含まれている。例えば、Takagi, Chemistry Letters, 2221-2224 (1987) を参照のこと。この文献には、アリールハロゲン化物及び芳香族チオールからのジアリールスルフィドの合成におけるニッケル(0) 及びパラジウム(0) 錯体の触媒としての使用が開示されている。

【0028】本発明の製造方法の特に重要な側面は、工程(i)において用いられているパラジウム遷移金属触媒と共に特定の補助配位子の類を用いることである。このような補助配位子の例はBINAPである。このような有機配位子は、そのような有機配位子と会合する触媒によって触媒される反応の立体性の行く末を方向付ける。このようなエナンチオ選択性は非常に高いee (鏡像異性過剰) 値を、例えば、 β -ケトエスチルの不斉還元において用いられる $2, 2'$ -ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチルールテニウムアセテート[BINAP-Ru(OAc)₂]の場合には>98%を達成することができる。Noyori et al., J. Am. Chem. Soc. 109, 5856 (1987) を参照のこと。

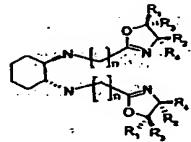
【0029】不斉水素化及び他の有機反応がBINAP誘導触媒を用いて行われている。例えば、US 4,691,037; US 4,739,084; US 4,739,085; 4,764,629; US 4,994,607; 及び US 4,766,277 を参照のこと。BINAP配位子を用いるエナンチオ選択性の反応を報告する公開特許出願及び技術文献の参考文献には、例えば、Wu, et al., Tetrahedron Letters 34(37), 5927-5930 (1993); Wu, et al., Tetrahedron Letters 33, 6331-6334 (1992); Tani, et al., J. Chem. Soc. Chem. Commun. 600 (1982); Tani, et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 24(3), 217-219 (1985); Naruta, et al., Tetrahedron Letters 28, 4553-4556 (1987); Hodgson, et al., J. Organomet. Chem. 325, 627-630 (1987); Hayashi, et al., J. Am. Chem. Soc. 110, 5579-5581 (1988); Hayashi, et al., J. Am. Chem. Soc. 111, 3426-3428 (1989); Kollar, et al., J. Molecular Catalysis 67, 191-198 (1991); Collman, et al., J. Chem. Soc. Chem. Commun. 428 (1993); Murakami, et al., Bull. Chem. Soc. Jpn. 65, 3094-3102 (1992); Yamaguchi, et al., Tetrahedron Asymmetry 2(7), 663-666 (1991); Burgess, et al., Tetrahedron Asymmetry 2(7), 613-621 (1991); Ozawa, et al., Tetrahedron Letters 34(15), 2505-2508 (1993); Ozawa, et al., Tetrahedron Letters 33(11), 1485-1488 (1992); Ozawa, et al., Chemistry Letters 2177-2180 (1992); Kagechika, et al., J. Org. Chem. 56, 4093-4094 (1991); Sakamoto, et al., T

etrahedron Letters 33, 6845-6848 (1992); Brunner, et al., J. Organometallic Chem. 456, 71-75 (1993); Trost, et al., J. Amer. Chem. Soc. 102, 7932-7934 (1980); Miyashita, et al., Tetrahedron 40(8), 1245-1253; Waldman, et al., "Selectivity in Catalysis," M. E. Davis and S. L. Snib. Eds., ACS Symposium Series 517 (1993); Ozawa, et al., "Selectivity in Catalysis," M. E. Davis and S. L. Snib, Eds., ACS Symposium Series 517 (1993); Chan, et al., "Selectivity in Catalysis," M. E. Davis and S. L. Snib, Eds., ACS Symposium Series 517 (1993); Durina, et al., "Homogeneous Catalysis By the Optically Active Complexes of Transition Metals and Its Application In the Synthesis of Bioactive Molecules," J. Org. Chem. USSR 28, 1547-1600 及び 1913-1971; WO 90/15790; 並びに WO 92/09552 が含まれる。

【0030】遷移金属錯体と共に用いるための新規配位子組成物が開発されており、これはBINAP及び関連配位子の適切な代替物に相当する可能性がある。例えば、実用的な不斉合成のためのアミンオキサソリニル配位子の新しいファミリーがWO99/24410に開示されており、これには下記式(1.0.10)のもののような配位子が含まれる:

【0031】

【化3.2】



(1.0.10)

30

【0032】しかしながら、上記参考文献のうち、これまで達成不可能であった許容し得る収率を同時にもたらしながら、容易かつ効率的である本発明の特定の製造方法を開示又は示唆するものはない。

発明の要約

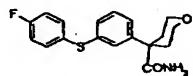
本発明は製造方法に関し、該方法の最終生成物の幾つかは5-リポキシゲナーゼ阻害剤としての有用性が示されている既知化合物である。加えて、本発明は該方法の他の最終生成物の幾つかに関し、これらは本発明の方法が利用可能となる以前は合成によって到達することが困難であったためにこれまで知られてはいないものである。ここでさらに詳細に記載されるように、これらの新規最終生成物も5-リポキシゲナーゼ阻害剤として有用である。本発明の製造方法の全てを以下の段落に要約して説明する。

【0033】本発明の製造方法において用いられる鍵となる中間体は式(2.0.0)のテトラヒドロ-4-

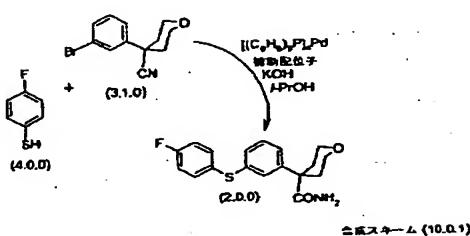
[3-(4-フルオロフェニル)チオ]フェニル-2H-ピラン-4-カルボキサミドである：

【0034】

【化33】



(2.0.0)



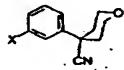
合成スキーム (10.0.1)

【0037】で示すことができ、以下の工程を含む：

- (a) 以下のもの、
- (1) 式 (3. 0. 0) のテトラヒドロ-4-(3-プロモ-もしくはヨード-フェニル)-2H-ピラン-4-ニトリル：

【0038】

【化35】



(3.0.0)

【0039】(ここで、Xはプロモ又はヨードである。)；—及び—

- (2) 式 (4. 0. 0) の4-フルオロチオフェノール：

【0040】

【化36】



(ここで、

- Mは、リチウム、Li；ナトリウム、Na；カリウム、K；ルビジウム、Rb；及びセシウム、Csからなる群より選択されるアルカリ金属、1/1a族元素であり；並びに
- R⁵は、水素、H；又は直鎖もしくは分岐鎖 (C₁—C₄) アルキル；好ましくは、水酸化リチウム、LiOH；水酸化ナトリウム、NaOH；水酸化カリウム、KOH；水酸化ルビジウム、RbOH；水酸化セシウム、CsOH；リチウムメトキシド、LiOCH₃；ナトリ

24

【0035】したがって、本発明は式 (2. 0. 0) の化合物を製造するための方法にも関し、これは以下の合成スキーム (10. 0. 1)

合成スキーム (10. 0. 1)

【0036】

【化34】



(4.0.0)

【0041】からなる反応混合物を、

- (3) 合計で2ないし7個の炭素原子を含む直鎖もしくは分岐鎖脂肪族アルコールからなる溶媒、場合によつてはそれらの水性混合液としての溶媒；より好ましくは、該アルコールがイソプロピルアルコール、sec-ブチルアルコール、イソペンチルアルコール、及び2-ヘプタノールからなる群より選択される二級アルコールである溶媒、場合によつては該二級アルコールの水性混合液としての溶媒中で、

- (4) 式 (5. 0. 0) の強塩基の存在下において：

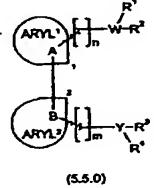
(5. 0. 0)

ウムメトキシド、NaOCH₃；カリウムメトキシド、KOC₂H₅；ルビジウムメトキシド、RbOCH₃；セシウムメトキシド、CsOCH₃；リチウムエトキシド、LiOCH₂CH₃；ナトリウムエトキシド、NaOCH₂CH₃；カリウムエトキシド、KOCH₂CH₃；ルビジウムエトキシド、RbOCH₂CH₃；セシウムエトキシド、CsOCH₂CH₃；リチウムtert-ブロキシド、LiOC(CH₃)₃；ナトリウムtert-ブロキシド、NaOC(CH₃)₃；カリウムtert-ブロキシド、KOC(CH₃)₃；ルビジウムtert-ブロキ

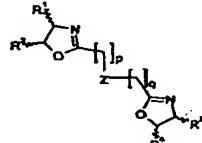
50

シド、 $RbOC(CH_3)_3$ ；及びセシウムtert-ブトキシド、 $CsOC(CH_3)_3$ ；及び上記のものの混合物からなる群より選択されるメンバーである)；一並びに、さらに—

- (5) 好ましくは、
- テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、 $[(C_6H_5)_3P]_4Pd(0)$ ；
- テトラキス(メチルジフェニルホスフィン)パラジウム(0)、 $[(C_6H_5)_2PCH_3]_4Pd(0)$ ；
- トランス-ジクロロビス(メチルジフェニルホスフィン)パラジウム(II)、 $[(C_6H_5)_2PCH_3]_2PdCl_2$ ；
- ジクロロビス[メチレンビス(ジフェニルホスフィン)]ジパラジウム-ジクロロメタン付加物；
- ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、 $[(C_6H_5)_3P]_2PdCl_2$ ；
- トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)ークロロホルム付加物、 $(C_6H_5CH=CHCO$



(5.5.0)



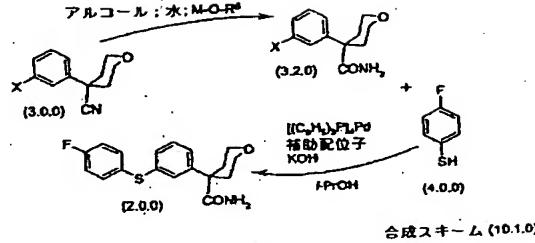
(5.5.1)

【0043】(ここで、式(5.5.0)において:W及びYは両者ともリンであるか、もしくは両者とも窒素であり、又はR¹、R²、R³、及びR⁴と共にリン酸であり;m及びnは独立に1又は2であり;R¹、R²、R³、及びR⁴は水素;(C₁-C₄)アルキル;フェニル;ナフチル;ビフェニル;トリル;フリル;ピロリル;及びピリジルからなる群より独立に選択され;AR¹YL¹及びAR²YL²はフェニル;ビフェニル;1-もしくは2-ナフチル;ピリジル;及びキノリニルからなる群より独立に選択され;又はAR¹YL¹及びAR²YL²は一緒になってフェニル;ナフチル;ビフェニル;ピリジル;キノリニル;もしくはシクロヘキシル基を形成し;A及びBは両者とも、それぞれ、AR¹YL¹及びAR²YL²の1及び2として識別される炭素原子に直接結合するか、又は1及び2として識別される隣接構成炭素原子である炭素原子であり、その場合、配向が指定されていないA及びBに結合する結合は1及び2として識別される炭素原子に対して α で炭素原子に結合し;並びに該配向が指定されていない結合は反対の配向を有し、それにより該補助配位子が軸的に非対称でなければならない。)好ましくは、(S)-(—)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(S-BINAP)である補助配位子の存在下において;作製し、一次に—

— (b) 該反応混合物を、好ましくは還流温度で、好ましくは12ないし36時間、より好ましくは18ないし24時間加熱し;それにより該式(2.0.0)の化合物を生成し、場合によってはそれを通常の分離技術を用いて単離する。

【0044】ピラン部分の4-カルボキサミド部がチオ付加工程の間に形成される上記製造方法が本発明の方法のこの部分を実施する好ましい様式である。有用な代替態様は、チオ付加の実施に先立つピラン部分の4-カルボキサミド部の形成を含む。この本発明の方法のこの部分の代替態様は式(2.0.0)の化合物の製造方法を含み、これは以下の合成スキーム(10.1.0):

27

合成スキーム (10.1.0)
【0045】

【化38】

28

合成スキーム (10.1.0)

【0046】で示すことができ、以下の工程を含む：

- (a) 以下のもの
- (1) 式 (3. 0. 0) のテトラヒドロ-4-(3-プロモ-もしくはヨード-フェニル)-2H-ピラン-4-ニトリル：

【0047】

【化39】

 $M-O-R^5$

(ここで、 M 及び R^5 は上で定義される通りである)；
好ましくは、水酸化ナトリウム、 $NaOH$ ；水酸化カリウム、 KOH ；ナトリウムエトキシド、 $NaOCH_2C_6H_5$ ；又はカリウム *tert*-ブトキシド、 $KOC(C_6H_5)_3$ の存在下において；作製し、一次に-

- (b) 該反応混合物を、好ましくは還流温度で、好ましくは3ないし8時間、より好ましくは5ないし6時間加熱し；それにより式 (3. 2. 0) の化合物を生成し：

【0049】

【化40】

【0050】(ここで、 X はプロモ又はヨードである)；一次に- $M-O-R^5$

(ここで、 M 及び R^5 は上で定義される通りである)；
好ましくは、水酸化ナトリウム、 $NaOH$ ；水酸化カリウム、 KOH ；ナトリウムエトキシド、 $NaOCH_2C_6H_5$ ；又はカリウム *tert*-ブトキシド、 $KOC(C_6H_5)_3$ の存在下において；一並びに、さらに-

【0048】(ここで、 X はプロモ又はヨードである)；からなる反応混合物を、

- (2) 上で定義されるアルコールからなる溶媒、場合によってはそれらの水性混合液としての溶媒；好ましくは上で定義される二級アルコール；より好ましくはイソプロピルアルコール；場合によっては該二級アルコールの水性混合液としての溶媒中で；
- (3) 式 (5. 0. 0) の強塩基：

(5. 0. 0)

- (c) 該式 (3. 2. 0) の化合物及び式 (4. 0. 0) の4-フルオロチオフェノール：

【0051】

【化41】



【0052】からなる反応混合物を、

- (1) 上で定義されるアルコールからなる溶媒、場合によってはそれらの水性混合液としての溶媒；好ましくは上で定義される二級アルコール；より好ましくはイソプロピルアルコール；場合によっては該二級アルコールの水性混合液としての溶媒中で；

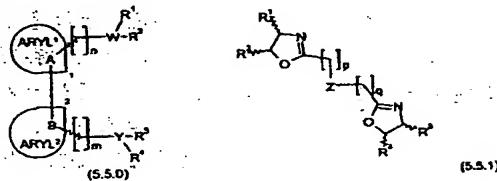
- (2) 式 (5. 0. 0) の強塩基：

(5. 0. 0)

- (3) 好ましくは、
- テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、 $[(C_6H_5)_3P]_4Pd$ (0)；
- テトラキス (メチルジフェニルホスフィン) パラジウム (0)、 $[(C_6H_5)_2PCH_3]_4Pd$ (0)；

29

- トランスージクロロビス(メチルジフェニルホスフィン)パラジウム(II)、 $[(C_6H_5)_2PCH_3]_2PdC_12$;
- ジクロロビス[メチレンビス(ジフェニルホスフィン)]ジパラジウム-ジクロロメタン付加物;
- ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、 $[(C_6H_5)_3P]_2PdC_12$;
- トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) - クロロホルム付加物、 $(C_6H_5CH=CHCOCH=CHC_6H_5)_3Pd_2 \cdot CHCl_3$;
- ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)、 $(C_6H_5CH=CHCOCH=CHC_6H_5)_2Pd$;
- [1] - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロ



【0054】 (ここで、式 (5. 5. 0)において: W 及び Y は両者ともリンであるか、もしくは両者とも窒素であり; m 及び n は独立に 1 又は 2 であり; R¹、R²、R³、及び R⁴ は水素; (C₁—C₄) アルキル; フェニル; ナウチル; ビフェニル; トリル; フリル; ピロリル; 及びピリジルからなる群より独立に選択され; ARYL¹ 及び ARYL² はフェニル; ビフェニル; 1—もしくは 2—ナフチル; ピリジル; 及びキノリニルからなる群より独立に選択され; 又は ARYL¹ 及び ARYL² は一緒になってフェニル; ナフチル; ビフェニル; ピリジル; キノリニル; もしくはシクロヘキシル基を形成し; A 及び B は両者とも、それぞれ、 ARYL¹ 及び ARYL² の 1 及び 2 として識別される炭素原子に直接結合するか、又は 1 及び 2 として識別される隣接構成炭素原子である炭素原子であり、その場合、配向が指定されていない A 及び B に結合する結合は 1 及び 2 として識別される炭素原子に対して α で炭素原子に結合し; 並びに該配向が指定されていない結合は反対の配向を有し、それにより該補助配位子が軸的に非対称でなければならず; 並びに式 (5. 5. 1)において: p 及び q は独立に 0、1 又は 2 であり; R¹、R²、R³、及び R⁴ は独立の基準で選択されて上記と同じ意味を有し; Z は $-N(R^5)$ 一又は $-(CH_2)-$ であって、 R⁵ は水素又は (C₁—C₄) アルキルであり; ただし、 Z が $-N(R^5)$ 一であるときに p 及び q は 0 ではあり得ず; 及び R¹、R²、R³、及び R⁴ に結合する配向が指定されていない結合については、該 R¹ 及び R² の結合は該 R³ 及び R⁴ の結合とは反対の配向を有し、それにより該補助配位子が軸的に

セン] ジクロロパラジウム (II) 、ジクロロメタンとの
錯体

- ビス[1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]パラジウム(0)；及び
- (π-アリル)パラジウム(11)塩化物二量体；からなる群より選択されるメンバーであるパラジウム金属錯体を含む遷移金属触媒の存在下において；—並びに、さらにまた—
- (4) 該パラジウム金属錯体を含む遷移金属触媒の補助配位子であって、式(5. 5. 0)又は(5. 5. 1)の二座、キラル、軸的非対称性芳香族化合物：



非対称でなければならない。)

好ましくは、(S) - (-) - 2, 2' - ピス(ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ピナフチル(S-BINAP)である補助配位子の存在下において；作製し、一
次に-

（d）該反応混合物を、好ましくは還流温度で、好ましくは5ないし15時間、より好ましくは8ないし10時間加熱し；それにより該式（2.0.0）の化合物を生成する。

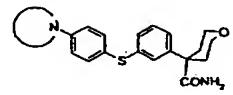
【0055】上で詳細に説明される式(2.0.0)の鍵となる中間体の製造により本発明の製造方法の次工程を行うことが可能となり、それに従うことで所望の式

(1. 0. 0) の最終生成物及びそれが含まれる式
(1. 3. 0) の属が高い精製レベル及び高収率で生成する。上記次工程を以下の段落で詳細に説明する。

【0056】本発明は、さらにまた、式(1. 3. 0)の化合物の製造方法に関し：

40 [0057]

【化4 3】



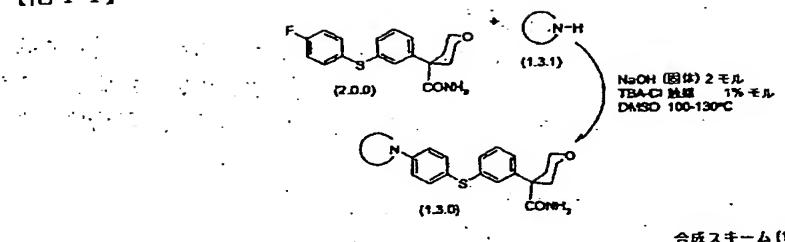
(טב)

【0058】これは以下の合成スキーム (10. 2. 0) : 合成スキーム (10. 2. 0)

(0059)

31

【化44】



32

合成スキーム (10.20)

【0060】ここで、
— 下式 (1. 3. 1) の部分：

【0061】

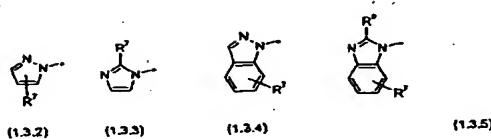
【化45】



【0062】は、式 (1. 3. 2)、(1. 3. 3)、
(1. 3. 4) 又は (1. 3. 5) の、2つの窒素原子
を含む電子欠乏性単環式もしくはベンゾ/融合二環式N—
複素環基であり：

【0063】

【化46】



【0064】ここで、
— “★”は、式 (1. 3. 2)、(1. 3. 3)、
(1. 3. 4) 又は (1. 3. 5) の部分の結合点を表
す記号であり；

— R' 及び R⁸ は、H；直鎖もしくは分岐鎖 (C₁—
C₄) アルキル；及び (C₆—C₁₀) アリールからなる群
より独立に選択され；ここで、該アルキル及びアリール
基はハロ；ヒドロキシ；シアノ；アミノ；(C₁—C₄)
アルキル；(C₁—C₄) アルコキシ；(C₁—C₄) アル
キルチオ；(C₁—C₄) ハロ置換アルキル；(C₁—
C₄) ハロ置換アルコキシ；(C₁—C₄) アルキルアミ
ノ；及びジ (C₁—C₄) アルキルアミノからなる群より
選択される 0 ないし 2 個の置換基で置換されてい
る。)；で示すことができ、以下の工程を含む：

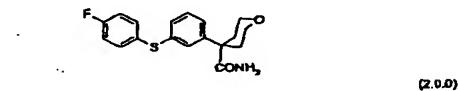
— (a) 以下のもの、

— (1) 式 (2. 0. 0) のテトラヒドロ-4-[3

— (4-フルオロフェニル) チオ] フェニル-2H-ビ
ラン-4-カルボキサミド：

【0065】

【化47】

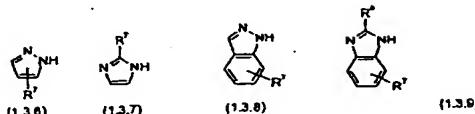


【0066】—及び—

— (2) 式 (1. 3. 6)、(1. 3. 7)、(1.
3. 8) 又は (1. 3. 9) の、2つの窒素を含む電子
欠乏性単環式もしくはベンゾ/融合二環式N—複素環：

【0067】

【化48】

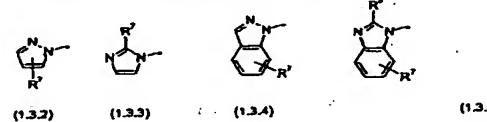


【0068】(ここで、R' 及び R⁸ は上記と同じ意味を
有する。) からなる反応混合物を；

— (3) 非プロトン性溶媒、好ましくはジメチルスル
ホキシド (DMSO) 中で；

33

- (4) 水酸化ナトリウム、NaOH；及び水酸化カリウム、KOHからなる群より選択される、固体状の強塩基の存在下において；-並びに、場合によっては-
- (5) 触媒量の炭酸セシウム、Cs₂CO₃、又は相間移動触媒、好ましくは、臭化セチルトリメチルアンモニウム(CTMAB)；ジベンゾー-18-クラウン-6(DB-18-c-6)；ジシクロヘキサノ-18-クラウン-6(DC-18-c-6)；18-クラウン-6(18-c-6)；臭化(-)-N-ドデシル-N-メチルエフェドリニウム(DMCOOH)；ヘキサメチルリン酸トリアミド(HMPT)；臭化セチルピリジニウム(NCPB)；塩化N-ベンジルキニニウム(QU1BEC)；臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム(TBAB)；塩化テトラ-n-ブチルアンモニウム(TBA C)；水酸化テトラ-n-ブチルアンモニウム(TBA H)；硫酸水素テトラ-n-ブチルアンモニウム(TBA HS)；ヨウ化テトラ-n-ブチルアンモニウム(TBA I)；塩化テトラエチルアンモニウム水和物(TEAC)；トリ-n-ブチルアミン(TBA)；臭化ベンジルトリブチルアンモニウム(TBBAB)；臭化ヘキサデシルトリブチルホスホニウム(TBHDPB)；臭化ベンジルトリエチルアンモニウム(TEBAB)；塩化ベンジルトリエチルアンモニウム(TEBDA C)；塩化テラメチルアンモニウム(TMAC)；塩化ヘキサデシルトリメチルアンモニウム(TMHD A C)；及び塩化オクチルトリメチルアンモニウム(TM OAC)からなる群より選択されるメンバー；より好ましくは、上記の群のメンバーを含む四級アンモニウム塩又はホスホニウム塩の存在下において；作製し、-次に
- (b) 該反応混合物を、好ましくは還流温度、窒素



【0075】ここで、

- “★”は、式(1.3.2)、(1.3.3)、(1.3.4)又は(1.3.5)の部分の結合点を表す記号であり；
- R'及びR⁸は、H；直鎖もしくは分岐鎖(C₁-C₄)アルキル；及び(C₆-C₁₀)アリールからなる群より独立に選択され；ここで、該アルキル及びアリール基はハロ；ヒドロキシ；シアノ；アミノ；(C₁-C₄)アルキル；(C₁-C₄)アルコキシ；(C₁-C₄)アルキルチオ；(C₁-C₄)ハロ置換アルキル；(C₁-C₄)ハロ置換アルコキシ；(C₁-C₄)アルキルアミノ；及びジ(C₁-C₄)アルキルアミノからなる群より

40 (18)

34

雰囲気下で加熱し；それにより式(1.3.0)の化合物を生成する。

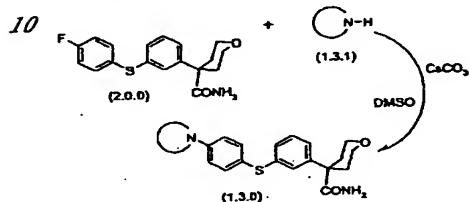
【0069】すぐ上で説明されるものに代わる式(1.3.0)の化合物の製造方法を用いて許容し得る結果を得ることもできる。この代替方法は下記合成スキーム

(10.2.1)：

合成スキーム(10.2.1)

【0070】

【化49】



【0071】ここで、

20 - 下記(1.3.1)の部分：

【0072】

【化50】



(1.3.1)

【0073】は、式(1.3.2)、(1.3.3)、(1.3.4)又は(1.3.5)の、2つの窒素原子を含む電子欠乏性単環式もしくはベンゾ/融合二環式N-複素環基であり：

【0074】

【化51】

選択される0ないし2個の置換基で置換されてい

る。)；で示すことができ、以下の工程を含む：

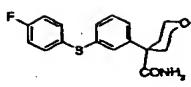
- (a) 以下のもの、

- (1) 式(2.0.0)のテトラヒドロ-4-[3

- (4-フルオロフェニル)チオ]フェニル-2H-ビラン-4-カルボキサミド：

【0076】

【化52】



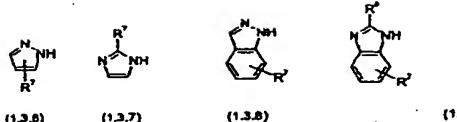
(2.0.0)

— (2) 式 (1. 3. 6)、(1. 3. 7)、(1. 3. 8) 又は (1. 3. 9) の、2つの窒素を含む電子欠乏性単環式もしくはベンゾ融合二環式N-複素環：

【0078】

【化53】

【0077】—及び—



好ましくはジメチルスルホキシド (DMSO) 中で：

— (4) 式 (5. 1. 0) の炭酸塩：

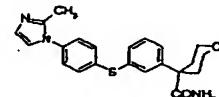
(5. 1. 0)

ラゾル-1-イル フェニル] チオ} フェニル-2H-ピラン-4-カルボキサミド；及びテトラヒドロ-4-{3-[4-(4-メチル-1H-ピラゾル-1-イル) フェニル] チオ} フェニル-2H-ピラン-4-カルボキサミド。

20 【0082】本発明は、さらにまた、式 (1. 0. 0) の化合物の製造方法に関し：

【0083】

【化54】



(1.0.0)

30

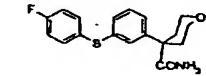
【0084】これは以下の工程を含む：

— (a) 以下のもの、

— (1) 式 (2. 0. 0) のテトラヒドロ-4-{3-[4-(4-フルオロフェニル) チオ] フェニル-2H-ピラン-4-カルボキサミド；

【0085】

【化55】



40

(2.0.0)

【0086】—及び—

— (2) 2-メチルイミダゾール；からなる反応混合物を、

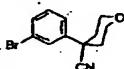
— (3) 非プロトン性溶媒、好ましくはジメチルスルホキシド (DMSO) 中で；

50 — (4) 水酸化ナトリウム、NaOH；及び水酸化カ

— (i) 式 (3. 1. 0) のテトラヒドロ-4-(3-ブロモフェニル)-2H-ピラン-4-ニトリル：

【0094】

【化59】



(3.1.0)

【0095】-及び-

— (ii) 式 (4. 0. 0) の4-フルオロオチオフェノール：

【0096】

【化60】



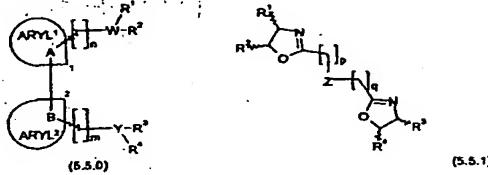
(4.0.0)

【0097】からなる反応混合物を、

— (iii) イソプロピルアルコール、sec-ブチルアルコール、イソペンチルアルコール、及び2-ヘプタノールからなる群より選択される溶媒、好ましくはイソプロピルアルコール、場合によってはそれらの水性混合液中で；

— (iv) 水酸化ナトリウム、NaOH；及び水酸化カリウム、KOHからなる群より選択される強塩基の存在下において；—及びに、さらに—

— (v) パラジウム金属錯体からなる群より独立に選択されるメンバーやを含む遷移金属触媒；好ましくは、



(5.5.0)

(5.5.1)

【0099】(ここで、式 (5. 5. 0)において：W及びYは両者ともリンであるが、もしくは両者とも窒素であり；m及びnは独立に1又は2であり；R¹、R²、R³、及びR⁴は水素；(C₁-C₄)アルキル；フェニル；ナフチル；ビフェニル；トリル；フリル；ピロリル；及びピリジルからなる群より独立に選択され；ARYL¹及びARYL²はフェニル；ビフェニル；1-もしくは2-ナフチル；ピリジル；及びキノリニルからなる群より独立に選択され；又はARYL¹及びARYL²は一緒になってフェニル；ナフチル；ビフェニル；ピリジル；キノリニル；もしくはシクロヘキシリル基を形成し；

— テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0)、[(C₆H₅)₃P]₄Pd (0)；

— テトラキス(メチルジフェニルホスフィン)パラジウム (0)、[(C₆H₅)₂PCH₃]₄Pd (0)；

— トランスージクロロビス(メチルジフェニルホスフィン)パラジウム (II)、[(C₆H₅)₂PCH₃]₂PdCl₂；

— ジクロロビス[メチレンビス(ジフェニルホスフィン)]ジパラジウム-ジクロロメタン付加物；

— ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II)、[(C₆H₅)₃P]₂PdCl₂；

— トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0)-クロロホルム付加物、(C₆H₅CH=CHCOCH=CHC₆H₅)₃Pd₂·CHCl₃；

— ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム (0)、(C₆H₅CH=CHCOCH=CHC₆H₅)₂Pd；

— [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II)、ジクロロメタンとの錯体

— ビス[1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]パラジウム (II)；及び

— (π-アリル)パラジウム (II) 塩化物二量体；からなる群より選択されるメンバーの存在下において、—及びに、さらにまた—

— (vi) 該パラジウム金属錯体を含む遷移金属触媒の補助配位子であって、式 (5. 5. 0) 又は (5. 5. 1) の二座、キラル、軸的非対称性芳香族化合物：

【0098】

【化61】

40. A及びBは両者とも、それぞれ、ARYL¹及びARYL²の1及び2として識別される炭素原子に直接結合するか、又は1及び2として識別される隣接構成炭素原子である炭素原子であり、その場合、配向が指定されていないA及びBに結合する結合は1及び2として識別される炭素原子に対してαで炭素原子に結合し；並びに該配向が指定されていない結合は反対の配向を有し、それにより該補助配位子が軸的に非対称でなければならず；並びに式 (5. 5. 1)において：p及びqは独立に0、1又は2であり；R¹、R²、R³、及びR⁴は独立の基準50で選択されて上記と同じ意味を有し；Zは-N(R⁵)

41

—又は—(CH₂)—であって、R⁶は水素又は(C₁—C₄)アルキルであり；ただし、Zが—N(R⁵)—であるときにp及びqは0ではあり得ず；及び、R¹、R²、R³、及びR⁴に結合する配向が指定されていない結合については、該R¹及びR²の結合は該R³及びR⁴の結合とは反対の配向を有し、それにより該補助配位子が軸的に非対称でなければならない。)

好ましくは、(S)—(—)—2, 2'—ビス(ジフェニルボスフィノ)—1, 1'—ビナフチル(S-BINAP)である補助配位子の存在下において；作製し、一次に—

— (2) 該反応混合物を、80℃ないし84℃の還流温度で、18ないし30時間、好ましくは24時間加熱し；それにより該式(2. 0. 0)の化合物を生成する工程；

— (b) 該式(2. 0. 0)の化合物及び式(1.

3. 10)の化合物：

【0100】

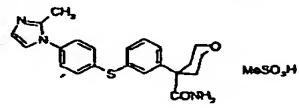
【化62】



(1.3.10)

【0101】からなる反応混合物を、

- (1) 非プロトン性溶媒、好ましくはジメチルスルホキシド(DMSO)中で；
- (2) 水酸化ナトリウム、NaOH；及び水酸化カリウム、KOHからなる群より選択される、固体状の強塩基の存在下において；—並びに、場合によっては—
- (3) 触媒量の炭酸セシウム、Cs₂CO₃、又は相間移動触媒、好ましくは、臭化セチルトリメチルアンモニウム(CTMAB)；ジベンゾー-18-クラウン-6(DB-18-c-6)；ジシクロヘキサノー-18-クラウン-6(DC-18-c-6)；18-クラウン-6(18-c-6)；臭化(—)−N−ドデシル−N−メチルエフェドリニウム(DMCOH)；ヘキサメチルリン酸トリアミド(HMPt)；臭化セチルピリジニウム(NCPB)；塩化N−ベンジルキニニウム(QU I



BEC)；臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム(TBAB)；塩化テトラ-n-ブチルアンモニウム(TBAC)；水酸化テトラ-n-ブチルアンモニウム(TBAH)；硫酸水素テトラ-n-ブチルアンモニウム(TBAHS)；ヨウ化テトラ-n-ブチルアンモニウム(TBAI)；塩化テトラ-エチルアンモニウム水和物(TEAC)；トリ-n-ブチルアミン(TBA)；臭化ベンジルトリブチルアンモニウム(TBBAB)；臭化ヘキサデシルトリブチルホスホニウム(TBHDPP)；

10

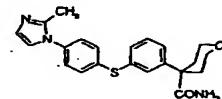
臭化ベンジルトリエチルアンモニウム(TEBAB)；塩化ベンジルトリエチルアンモニウム(TEBA)；塩化ヘキサデシルトリエチルアンモニウム(TEHDA)；塩化テトラメチルアンモニウム(TMAC)；塩化ヘキサデシルトリメチルアンモニウム(TMHDAC)；及び塩化オクチルトリメチルアンモニウム(TM OAC)からなる群より選択されるメンバー；より好ましくは、上記の群のメンバーを含む四級アンモニウム塩又はホスホニウム塩の存在下において；作製し、一次に—

20

— (c) 該反応混合物を、還流温度、窒素雰囲気下で加熱し；それにより式(1. 0. 0)の化合物：

【0102】

【化63】



(1.0.0)

30

【0103】を生成する工程；一次に—

— (d) 該式(1. 0. 0)の化合物の濃縮メタノール溶液を形成し、次にそれを、好ましくは活性炭を通して、濾過した後、その濾液にメタンスルホン酸、MeSO₃Hを添加し；次に、さらに濃縮し、統いて実質的に純粋な式(1. 0. 1)のメシレート塩：

【0104】

【化64】

(1.0.1)

して、濾過した後、さらに濃縮し、統いて実質的に純粋な式(1. 0. 1)のメシレート塩：

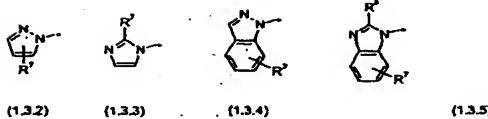
【0106】

【化65】

【0105】を含む結晶性生成物が単離されるまで酢酸エチルを添加する工程、—又は、その代わりに、統いて

— (e) 該式(1. 0. 0)の化合物の濃縮メタノール溶液を形成し、それにメタンスルホン酸、MeSO₃Hを添加し；次にその混合物を、好ましくは活性炭を通

45



46

(1.3.5)

【0123】ここで、

— “★”は、式(1.3.2)、(1.3.3)、
(1.3.4)又は(1.3.5)の部分の結合点を表
す記号であり；

— R'及びR"は、H；直鎖もしくは分岐鎖(C₁—
C₄)アルキル；及び(C₆—C₁₀)アリールからなる群
より独立に選択され；ここで、該アルキル及びアリール
基はハロ；ヒドロキシ；シアノ；アミノ；(C₁—C₄)
アルキル；(C₁—C₄)アルコキシ；(C₁—C₄)アル

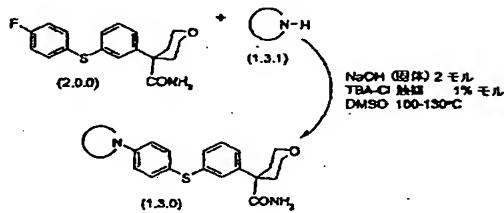
キルチオ；(C₁—C₄)ハロ置換アルキル；(C₁—
C₄)ハロ置換アルコキシ；(C₁—C₄)アルキルアミ
ノ；及びジ(C₁—C₄)アルキルアミノからなる群より

10 選択される0ないし2個の置換基で置換されている。)本発明の製造方法の上記態様は下記合成スキーム(1
0.2.0)で示すことができる：

合成スキーム(10.2.0)

【0124】

【化74】



合成スキーム(10.2.0)

【0125】(ここで、式(1.4.0)の反応体：

【0126】

【化75】

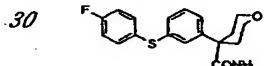


(1.3.1)

ラン-4-カルボキサミド：

【0128】

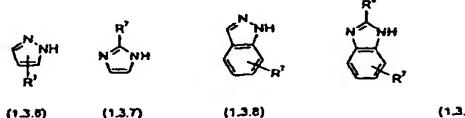
【化76】



(2.0.0)

【0127】は、上でさらに定義されるように、式
(1.3.6)、(1.3.7)、(1.3.8)又は
(1.3.9)の、2つの窒素原子を含む電子欠乏性單
環式もしくはベンゾ融合二環式N-複素環である。)
したがって、合成スキーム(10.2.0)に示される
上記本発明の方法は：

— (a) 以下のもの、
— (1) 式(2.0.0)のテトラヒドロ-4-[3
— (4-フルオロフェニル)チオ]フェニル-2H-ピ

【0131】(ここで、R'及びR"は上記と同じ意味を
有する。)；からなる反応混合物を、

【0129】—及び—

— (2) 式(1.3.6)、(1.3.7)、(1.
3.8)又は(1.3.9)の、2つの窒素原子を含む
電子欠乏性單環式もしくはベンゾ融合二環式N-複素
環：

【0130】

【化77】

40

【0130】

【化77】

50

— (3) 非プロトン性溶媒、好ましくは、ヘキサン；
1,4-ジオキサン；四塩化炭素；ベンゼン；トルエ

ン；キシレン；ジエチルエーテル；クロロホルム；酢酸エチル；テトラヒドロフラン(THF)；塩化メチレン；ヘキサメチルリン酸トリアミド(HMPT)；ニトロメタン；N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)；アセトニトリル；スルホラン；及びジメチルスルホキシド(DMSO)から本質的になる群より選択されるメンバー；より好ましくは、ジメチルスルホキシド(DMSO)中で；

— (4) 水酸化ナトリウム、NaOH；及び水酸化カリウム、KOHからなる群より選択される、固体状の強塩基の存在下において；—並びに、場合によっては—

— (5) 触媒量の炭酸セシウム、Cs₂CO₃、又は相間移動触媒、好ましくは、臭化セチルトリメチルアンモニウム(CTMAB)；ジベンゾー-18-クラウン-6(DB-18-c-6)；ジシクロヘキサノ-18-クラウン-6(DB-18-c-6)；18-クラウン-6(18-c-6)；臭化(-)-N-ドデシル-N-メチルエフェドリニウム(DMCOH)；ヘキサメチルリン酸トリアミド(HMPT)；臭化セチルビリジニウム(NCPB)；塩化N-ベンジルキニニウム(QUIBEC)；臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム(TB₄AB)；塩化テトラ-n-ブチルアンモニウム(TBA₄C)；水酸化テトラ-n-ブチルアンモニウム(TBA₄H)；硫酸水素テトラ-n-ブチルアンモニウム(TBA₄AHS)；ヨウ化テトラ-n-ブチルアンモニウム(TBA₄I)；塩化テトラ-エチルアンモニウム水和物(TEAC)；トリ-n-ブチルアミン(TBA)；臭化ベンジルトリブチルアンモニウム(TBBAB)；臭化ヘキサデシルトリブチルホスホニウム(TBHD₄PB)；臭化ベンジルトリエチルアンモニウム(TEBAB)；塩化ベンジルトリエチルアンモニウム(TEBA)；塩化ヘキサデシルトリエチルアンモニウム(TEHDA₄C)；塩化テラメチルアンモニウム(TM₄AC)；塩化ヘキサデシルトリメチルアンモニウム(TMHD₄A₄C)；及び塩化オクチルトリメチルアンモニウム(TM₄OAC)からなる群より選択されるメンバー；より好ましくは、上記の群のメンバーを含む四級アンモニウム塩又はホスホニウム塩の存在下において；作製し、—

— (b) 該反応混合物を、好ましくは還流温度、窒素雰囲気下で加熱し；それにより該式(1.3.0)の化合物を生成する、ことによって行うことができる。

【0132】本発明が関する型の有機化合物の製造の技術分野における通常の技術を有する者が認めるように、塩基の存在下における電子欠乏性窒素複素環によるフッ化アリールの置換は炭素-窒素結合を形成する比較的知られていない方法であり、明らかに、問題の型の化合物の調製において有用であるものとしてこれまで示唆されることがなかったものである。通常、塩基の存在下において窒素求核試薬で許容し得るレベルの置換を達成する

ためには、フッ素原子に対してパラ又はオルトに位置する強力な電子吸引基、例えば、ニトロが必要である。そのような置換反応は、典型的には、低收率をもたらし、しばしば高温及び長時間の反応時間を必要とし、かつさらなる精製を必要とする生成物を生じる。例えば、Morgan et al., J. Med. Chem., 33, 1091-1097 (1990) を参照のこと。この文献には、DMSO中でK₂CO₃、NaOH、又はNaHのような塩基を用いて、4-フルオロ-4-安息香酸のメチルもしくはエチルエステルを適切なイミダゾールと反応させる製造方法が開示されている。

4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-4-安息香酸エチルエステル化合物が僅かに33%の收率の非結晶生成物として得られた。対照的に本発明の製造方法では高收率が得られ、これは、本発明の方法におけるフッ化アリール反応体がアリール環に結合する電子吸引性置換基を持たないことから、全く予期せざる結果である。

【0133】上記本発明の方法において用いるのに最も好ましい溶媒は、あらゆる非プロトン性溶媒が適切ではあり、かつ上述のものが好ましくはあるものの、ジメチルスルホキシド(DMSO)である。この方法の別的好ましい態様においては、固体水酸化ナトリウム、NaOHを、DMSOが溶媒である反応混合物において用いる。本発明の製造方法のこの工程において用いられる固体状の強塩基は、水酸化ナトリウム、NaOH及び水酸化カリウム、KOHから選択される。この脈絡で用いられる“固体”という用語は、存在する強塩基がその反応混合物中に見出されるようになる相を指すことが意図されている。好ましくは、この固体は単一の形態とは対照的に細分された状態で用いられ、それによってより広大な表面積がもたらされ、そのために関与する反応工程の間に他の反応体がその強塩基に接触することが可能となる。したがって、固体状の強塩基は粉末又はペレットとして用いることができる。他方、強塩基の固体形態を細かく細分することは必ずしも必要なものではない。本発明の方法において用いられる強塩基の固体形態は、好ましくは、容易に商業的に入手可能なものである。

【0134】本発明の方法のこのフッ化アリール置換工程において、触媒量の炭酸セシウム、Cs₂CO₃、又は相間移動触媒(“PTC”)をも用いることは任意ではあるが、好ましい。用いられる量は0.5%ないし10%モル、すなわちモルパーセントで変化し得るが、好ましくは1%ないし5%モルである。本発明の方法において用いるのに適切な触媒の量も、この反応における他の関与物質に関して、0.005ないし0.5当量の範囲、好ましくは0.01ないし0.1当量、より好ましくは0.05当量であるものと表すことができる。

【0135】ここで説明されるように、エチレンオキシド重合及び他の触媒補助反応において触媒として用いられる物質である炭酸セシウム、Cs₂CO₃が相間移動触

媒の有用な触媒的代替物であることが見出されている。

【0136】この工程の間の同じ相における反応体の濃度は達成しようとする都合のよい反応速度に最適なものよりも少なくてよく、したがって、相間移動触媒の使用は反応温度及び時間の減少にしばしば有利なものである。例えば、相間移動触媒を用いる場合、この反応は100℃、28時間の反応時間で行うことができる。同様に、反応温度が130℃で相間移動触媒を用いる場合、反応時間は2ないし4時間に減少し、相間移動触媒が存在しない場合には3ないし4時間が必要となる。それでもやはり、本発明では固体NaOH又はKOHを単独で、すなわち、相間移動触媒を用いることなしに、用いることができることが考慮されることは理解されるであろう。

【0137】相間移動触媒には、それらの作用様式に基づいて2種類の主要な型が存在する。第1の型には四級アンモニウム塩又はホスホニウム塩が含まれ、これに対して第2の型にはクラウンエーテル及び他のクリプタンドが含まれる。四級アンモニウム塩には、より典型的な脂肪族配置に加えて、四級化窒素原子が複素環系の一部である化合物、例えば、ビリジニウム又はキニニウム塩が含まれ得る。第1の型の相間移動触媒、すなわち、四級アンモニウム塩又はホスホニウム塩が本発明の製造方法において相間移動触媒として用いるのに好ましい。この型のうち四級アンモニウム塩がより好ましく、これらのうち、最も好ましい相間移動触媒には臭化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム(TBAB)；塩化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム(TBAC)；水酸化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム(TBAH)；ヨウ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム(TBAI)；塩化テラエチルアンモニウム水和物(TEAC)；トリ-*n*-ブチルアミン(TBAA)；臭化ベンジルトリブチルアンモニウム(TBBA B)；臭化ヘキサデシルトリブチルホスホニウム(TBHD'PB)；臭化ベンジルトリエチルアンモニウム(TEBAB)；塩化ベンジルトリエチルアンモニウム(TEBA)；塩化ヘキサデシルトリエチルアンモニウム(TEHDAC)；塩化テラメチルアンモニウム(TMAC)；塩化ヘキサデシルトリメチルアンモニウム(TMHDAC)；及び塩化オクチルトリメチルアンモニウム(TMOAC)。

【0139】相間移動触媒系の主な機構原理は、所望のアニオンと触媒によって供給される親油性カチオンとの親油性イオン対の連続形成である。それにより、それらのアニオンが、所望の反応が生じる非極性有機媒体中に

20 侵入することが可能となる。そのような系において触媒として作用し得る親油性カチオンの典型的な源は、テトラアルキルアンモニウム及び他のオニウム塩、クラウンエーテル、クリプタンド、ポリ(エチレングリコール)エーテル等である。相間移動触媒の基本的な性質は、非極性媒体中に見出すことができる親油性イオン対の形成である。高度に親油性のカチオンを用いることで、小さい無機アニオンでさえそのようなイオン対を形成する。

相間移動触媒は、均一な、主として2相系においてのみ機能し得る。そのような系においては、有機相は有機反応体及び触媒、例えば、親油性塩化テラアルキルアンモニウムを含み、それに対して水相、又は一般には、無機相は、有機相に位置する対応前駆体から有機アニオンを生成することが可能である所望のアニオンの塩又は塩基を含む。

【0140】これらの系においては、触媒は、無機相からのアニオンの、又はその代わりに界面で生じる有機アニオンの、有機相への移動からなり、そこでそれらが所望の反応に参加し、それに対して遊離の触媒は別のアニオンを有機相にもたらすことができる。この作用を連続

40 的に繰り返すことで、1モルの触媒が≥100モルの反応体の変換を促進することが可能である。凝集の状態、アニオンの種類、及び幾つかの他の因子に依存して、上記相間移動触媒反応の新たな変種を区別することが可能である。これにも関わらず、熟練技術者は、相間移動触媒を実施する上での基本的な必要条件を本発明の製造方に容易に適合させることができると想定される。

【0141】本発明の製造方法の説明に戻って、上記反応混合物が形成された後、それを窒素雰囲気下で加熱して還流させる。ほとんどの周囲条件下で、この反応混合物の還流温度は120°ないし140℃、通常は125

ないし135℃、最も一般的には130℃である。

【0142】反応混合物を、上述のうちのより低い温度で相当の期間、1/2ないし30時間、好ましくは1/6ないし24時間、最も好ましくは1/8ないし20時間加熱することが必要である。しかしながら、上述のうちのより高い温度では反応はより迅速に進行し、反応混合物をより短い期間、1/2ないし4時間、通常は3/4ないし3時間、最も典型的には1ないし2時間加熱する必要がある。

【0143】反応を実施して完了させるのに適切な温度及び時間の選択は、有機合成の方法の知識を有する技術

者の技量のうちにある。上記方法の生成物の、例えば、真空濾過、水での洗浄、及び真空オーブン内での乾燥による単離は通常の手順を用いて為し遂げられ、これは同様に当業者の問題である。技術者に対するさらなる指針として、2-メチルイミダゾールによる固体水酸化ナトリウム介在フッ化アリール置換で得られている異なる歩留まりの結果を示す値の表を以下に提示する。

表(11.0.0)

【0144】

10 【表1】

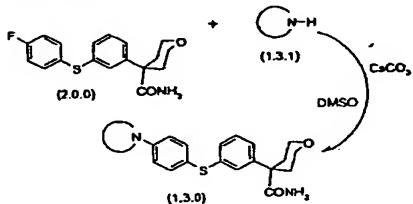
反応条件	収率%	(1.0.0)の純度%	単離収率%	残留(2.0.0)の%
固体NaOH、粉末；TBAC 5%モル；100℃	93	98.9	92.3	1.7
固体NaOH、粉末；TBAC 5%モル；130℃	92	102.7	94.5	0.86
固体NaOH、ペレット；TBAC 5%モル；130℃	92	99.9	91.6	0.94
固体NaOH、粉末；TBAC 1%モル；130℃	94	93.9	88.1	1.26
固体NaOH、ペレット；130℃	85	87.3	73.9	0.92
固体NaOH、ペレット；130℃	90	99.4	89.9	0
固体NaOH、粉末；TBAC 1%モル；水0.1容積；130℃	93	95.2	88.4	0.43
固体NaOH、粉末；TBAC 1%モル；130℃	90.5	98.0	88.7	0.46

【0145】全てのパーセンテージは重量基準である。² HPLCによる測定。³ HPLCに基づく。⁴ TBAC=塩化テトラ-n-ブチルアンモニウム直前に説明されるものに代わる式(1.3.0)の化合物の製造方法も、直前に説明される方法が式(1.3.0)の化合物を製造するための本発明の好ましい態様ではあるものの、本発明の製造方法の一態様である。この代替方法は以下の合成スキーム(10.2.1)：

合成スキーム(10.2.1)

【0146】

【化78】



【0147】(ここで、
30) 下記式(1.3.1)の部分：

【0148】

【化79】



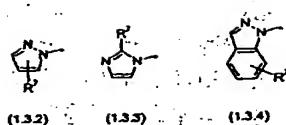
(1.3.1)

【0149】は、式(1.3.2)、(1.3.3)、(1.3.4)又は(1.3.5)の、2つの窒素原子を含む電子欠乏性単環式もしくはベンゾ融合二環式N-複素環基であり：

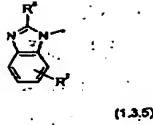
【0150】

【化80】

53



(1.3.2) (1.3.3) (1.3.4)

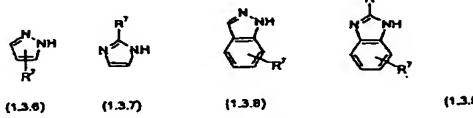


(1.3.5)

【0151】ここで、

- “★”は、式(1.3.2)、(1.3.3)、(1.3.4)又は(1.3.5)の部分の結合点を表す記号であり；
- R⁷及びR⁸は、H；直鎖もしくは分岐鎖(C₁—C₄)アルキル；及び(C₆—C₁₀)アリールからなる群より独立に選択され；ここで、該アルキル及びアリール基はハロ；ヒドロキシ；シアノ；アミノ；(C₁—C₄)アルキル；(C₁—C₄)アルコキシ；(C₁—C₄)アルキルチオ；(C₁—C₄)ハロ置換アルキル；(C₁—C₄)ハロ置換アルコキシ；(C₁—C₄)アルキルアミノ；及びジ(C₁—C₄)アルキルアミノからなる群より選択される0ないし2個の置換基で置換されている。)；で示すことができ、以下の工程を含む：

- (a) 以下のもの、
- (1) 式(2.0.0)のテトラヒドロ-4-[3-(4-フルオロフェニル)チオ]フェニル-2H-ビ



(1.3.6) (1.3.7) (1.3.8) (1.3.9)

【0155】(ここで、R⁷及びR⁸は上記と同じ意味を有する。)からなる反応混合物を；

- (3) 非プロトン性溶媒、好ましくはジメチルスル(M)₂—CO₃

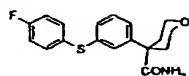
(ここで、Mは上でさらに定義されるものと同じ意味を有し、好ましくは炭酸セシウム、CS₂CO₃である。)の存在下において；作製し、次に—

- (b) 該反応混合物を、好ましくは還流温度、窒素雰囲気下で加熱し；それにより式(1.3.0)の化合物を生成する。

【0156】上記本発明の方法において、鍵となる反応体の1つが式(2.0.0)の化合物であることが注目されるであろう：

【0157】

【化83】



(2.0.0)

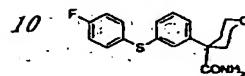
54

54

ラン-4-カルボキサミド：

【0152】

【化81】



(2.0.0)

【0153】—及び—

- (2) 式(1.3.6)、(1.3.7)、(1.3.8)又は(1.3.9)の、2つの窒素原子を含む電子欠乏性単環式もしくはベンゾ融合二環式N—複素

20 環：

【0154】

【化82】

30 ホキシド(DMSO)中で；

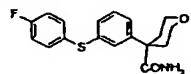
- (4) 式(5.1.0)の炭酸塩：
- (5.1.0)

【0158】この化合物も本発明の新規中間体、テトラヒドロ-4-[3-(4-フルオロフェニル)チオ]フェニル-2H-ビラン-4-カルボキサミドである。したがって、上記本発明の方法を実施するためには、この新規反応体/中間体自体を調製することができるプロセスを提供することが必要である。したがって、式(2.0.0)の化合物を生成する本発明の別の方法を以下に説明する。

【0159】本発明は、さらに、式(2.0.0)の化合物を製造するための方法に関する：

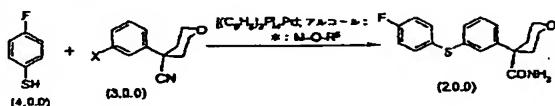
【0160】

【化84】



(2.0.0)

【0161】式(2.0.0)の新規中間体を製造するための本発明の好ましい方法の1つは下記合成スキーム(10.0.1)で示すことができる:



【0163】(ここで、X、M、及びR⁶は、全て、本明細書の他所で定義されるものと同じ意味を有する。)したがって、合成スキーム(10.0.1)に示される上記本発明の方法は、

- (a) 以下のもの、
- (1) 式(3.0.0)のテトラヒドロ-4-(3-プロモ-もしくはヨード-フェニル)-2H-ピラン-4-ニトリル:

【0164】

【化86】



【0165】(ここで、Xはプロモ又はヨードである。)一及び一

- (2) 式(4.0.0)の4-フルオロチオフェノール:



(ここで、

- Mは、リチウム、Li；ナトリウム、Na；カリウム、K；ルビジウム、Rb；及びセシウム、Csからなる群より選択されるアルカリ金属、1/1a族元素であり；並びに

- R⁶は、水素、H；又は直鎖もしくは分岐鎖(C₁-C₄)アルキル；好ましくは、水酸化リチウム、LiOH；水酸化ナトリウム、NaOH；水酸化カリウム、KOH；水酸化ルビジウム、RbOH；水酸化セシウム、CsOH；リチウムメトキシド、LiOCH₃；ナトリウムメトキシド、NaOCH₃；カリウムメトキシド、KOCH₃；ルビジウムメトキシド、RbOCH₃；セシウムメトキシド、CsOCH₃；リチウムエトキシド、LiOCH₂CH₃；ナトリウムエトキシド、NaOCH₂CH₃；カリウムエトキシド、KOCH₂CH₃；ルビジウムエトキシド、RbOCH₂CH₃；セシウムエトキシド、CsOCH₂CH₃；リチウムtert-ブトキシド、LiOC(CH₃)₃；ナトリウムtert-ブトキシド、NaOC(CH₃)₃；カリウムtert-ブトキシド、KOC(CH₃)₃；ルビジウムtert-ブトキシド、RbOC(CH₃)₃；及びセシウムtert-ブトキシド、CsOC(CH₃)₃；及び上記のものの混合

合成スキーム(10.0.1)

【0162】

【化85】

【0166】

10 【化87】



【0167】からなる反応混合物を、

- (3) 合計で2ないし7個の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐鎖脂肪族アルコールからなる溶媒、場合によつてはそれらの水性混合液としての溶媒；より好ましくは、該アルコールがイソプロピルアルコール、sec-ブチルアルコール、イソペンチルアルコール、及び2-ヘプタノールからなる群より選択される二級アルコールである溶媒、場合によつては該二級アルコールの水性混合液としての溶媒中で；

- (4) 式(5.0.0)の強塩基の存在下において：

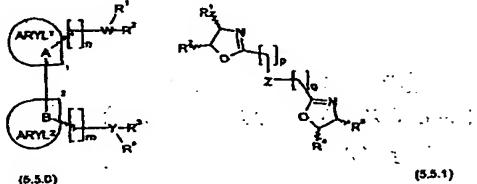
(5.0.0)

物からなる群より選択されるメンバーである)；一並びに、さらに-

- (5) 好ましくは、
- テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、[(C₆H₅)₃P]₄Pd(0)；
- テトラキス(メチルジフェニルホスフィン)パラジウム(0)、[(C₆H₅)₂PC(CH₃)₂]₄Pd(0)；
- トランス-ジクロロビス(メチルジフェニルホスフィン)パラジウム(II)、[(C₆H₅)₂PC(CH₃)₂]₂PdCl₂；
- ジクロロビス[メチレンビス(ジフェニルホスフィン)]ジパラジウム-ジクロロメタン付加物；
- ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、[(C₆H₅)₃P]₂PdCl₂；
- トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)-クロロホルム付加物、(C₆H₅CH=CHCOCH=CHC₆H₅)₃Pd₂·CHCl₃；
- ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)、(C₆H₅CH=CHCOCH=CHC₆H₅)₂Pd；
- [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、ジクロロメタンとの

錯体

- ピス[1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]パラジウム(II)；及び
- (π-アリル)パラジウム(II)塩化物二量体；からなる群より選択されるメンバーであるパラジウム金属錯体を含む遷移金属触媒の存在下において；-並びに、



さらにまた-

- (6) 該パラジウム金属錯体を含む遷移金属触媒の補助配位子であつて、式(5.5.0)又は(5.5.1)の二座、キラル、軸的非対称性芳香族化合物：

【0168】

【化88】

【0169】 (ここで、式(5.5.0)において: W及びYは両者ともリンであるか、もしくは両者とも窒素であり、又はR¹、R²、R³、及びR⁴と共にリン酸であり；m及びnは独立に1又は2であり；R¹、R²、R³、及びR⁴は水素；(C₁-C₄)アルキル；フェニル；ナフチル；ビフェニル；トリル；フリル；ピロリル；及びピリジルからなる群より独立に選択され；ARYL¹及びARYL²はフェニル；ビフェニル；1-もしくは2-ナフチル；ピリジル；及びキノリニルからなる群より独立に選択され；又はARYL¹及びARYL²は一緒になってフェニル；ナフチル；ビフェニル；ピリジル；キノリニル；もしくはシクロヘキシル基を形成し；A及びBは両者とも、それぞれ、ARYL¹及びARYL²の1及び2として識別される炭素原子に直接結合するか、又は1及び2として識別される隣接構成炭素原子である炭素原子であり、その場合、配向が指定されていないA及びBに結合する結合は1及び2として識別される炭素原子に対してαで炭素原子に結合し；並びに該配向が指定されていない結合は反対の配向を有し、それにより該補助配位子が軸的に非対称でなければならず；並びに式(5.5.1)において: p及びqは独立に0、1又は2であり；R¹、R²、R³、及びR⁴は独立の基準で選択されて上記と同じ意味を有し；Zは-N(R⁵)又は-(CH₂)₁₋₄であって、R⁵は水素又は(C₁-C₄)アルキルであり；ただし、Zが-N(R⁵)であるときにp及びqは0ではあり得ず；及び、R¹、R²、R³、及びR⁴に結合する配向が指定されていない結合については、該R¹及びR²の結合は該R³及びR⁴の結合とは反対の配向を有し、それにより該補助配位子が軸的に非対称でなければならない。)

好ましくは、(S)-(-)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(S-BINAP)である補助配位子の存在下において；作製し、-次に-

- (b) 該反応混合物を、好ましくは還流温度で、好

ましくは12ないし36時間、より好ましくは18ないし24時間加熱し；それにより該式(2.0.0)の化合物を生成し、場合によってはそれを通常の分離技術を用いて単離することによって行うことができる。

【0170】 上記方法は不育置換ジアリールエーテルを調製するものである。同時に、この反応を実施することでニトリル置換基から対応するカルボキサミド置換基への加水分解が生じる。上記方法が式(2.0.0)の新規中間体の許容し得る収率で完了するのを確実なものとする上で、幾つかの因子が重要であることが見出されている。

【0171】 そのような因子の1つは関与する反応が行われる溶媒である。この溶媒は合計で2ないし7個の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐鎖脂肪族アルコールからなる。このアルコール溶媒は水と混合して、すなわち、そのアルコールの適切な割合の水性混合液として用いることができる。アルコール溶媒と水とはほとんど全ての割合で混和し得るが、アルコール対水の容積対容積比を、それぞれ、2.5対1ないし3対1の範囲、好ましくは1.0対1；ないし5対1の範囲に維持することが望ましいものと見出されている。

【0172】 また、本発明の方法において溶媒として用いるに最も適切な、合計で2ないし7個の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐鎖脂肪族アルコールは、イソブロピルアルコール、sec-ブチルアルコール、イソペンチルアルコール、及び2-ヘプタノールからなる群より選択される二級アルコールであることも見出されている。これらの好ましい二級アルコールのうち、イソブロピルアルコールが最も好ましい。上記二級アルコールは、上で詳細に説明されるように、水性混合液として用いることができる。

【0173】 上記本発明の方法において用いられる反応温度は、アルコール性溶媒を選択することにより、つまりは基質の反応性の程度に応じて、調節可能であることは理解されるであろう。例えば、Xがヨードの意味を有

する式(3. 0. 0)の反応体については、還流するイソブロピルアルコール中で反応をスムーズに実施できることが見出されている。Xがプロモの意味を有する式

(3. 0. 0)の反応体については、還流するsec-ブチルアルコール中で反応をスムーズに実施できることが見出されている。上記本発明の方法において、ヨウ化アリールに関与する反応、すなわち、式(3. 0. 0)の反応体においてXがヨードの意味を有する反応は迅速に進行し、数時間で完了し得る。他方、臭化アリールに関与する反応、すなわち、式(3. 0. 0)の反応体に



の使用であり、ここで、Mはリチウム、Li；ナトリウム、Na；カリウム、K；ルビジウム、Rb；及びセシウム、Csからなる群より選択されるアルカリ金属、1/1a族元素であり；かつR⁶は水素、H；又は直鎖もしくは分岐鎖(C₁—C₄)アルキルである。好ましい強塩基には、水酸化リチウム、LiOH；水酸化ナトリウム、NaOH；水酸化カリウム、KOH；水酸化ルビジウム、RbOH；水酸化セシウム、CsOH；リチウムメトキシド、LiOCH₃；ナトリウムメトキシド、NaOCH₃；カリウムメトキシド、KOCH₃；ルビジウムメトキシド、RbOCH₃；セシウムメトキシド、CsOCH₃；リチウムエトキシド、LiOCH₂CH₃；ナトリウムエトキシド、NaOCH₂CH₃；カリウムエトキシド、KOCH₂CH₃；ルビジウムエトキシド、RbOCH₂CH₃；セシウムエトキシド、CsOCH₂CH₃；リチウムtert-ブロトキシド、LiOC(CH₃)₃；ナトリウムtert-ブロトキシド、NaOC(CH₃)₃；カリウムtert-ブロトキシド、KOOC(CH₃)₃；ルビジウムtert-ブロトキシド、RbOOC(CH₃)₃；及びセシウムtert-ブロトキシド、CsOOC(CH₃)₃が含まれる。

【0175】上記強塩基はそれらの混合物の形態で用いることができるが、1種類の強塩基のみを用いることが好ましい。上記強塩基のうち、より好ましいものは水酸化ナトリウム、NaOH；水酸化カリウム、KOH；ナトリウムエトキシド、NaOCH₂CH₃；及びカリウムtert-ブロトキシド、KOOC(CH₃)₃である。

【0176】上記本発明の方法の満足のいく完了を達成する上でのさらなる因子は、パラジウム金属錯体を含む遷移金属触媒の使用である。本発明の方法において用いるのに好ましいパラジウム金属錯体のうちに含まれるものは、上記方法において用いられる触媒のうちのより好ましい種である。これらのより好ましい種は、以下のものからなる群より選択されるメンバーである：

テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム

(0) : [(C₆H₅)₃P]₄Pd (0) ;

テトラキス(メチルジフェニルホスフィン)パラジウム

(0) : [(C₆H₅)₂PC₆H₅]₄Pd (0) ;

トランス-ジクロロビス(メチルジフェニルホスフィ

おいてXがプロモの意味を有する反応はヨウ化アリールが関与する反応よりもゆっくりと進行し、反応を完了させるには反応混合物を相当に長時間、10時間を上回つて加熱することが必要である。しかしながら、いずれの反応の場合であっても、反応混合物を長期間加熱することが生じるジアリールチオエーテル、すなわち、ジアリールスルフィドの収率に悪影響を及ぼすことはない。

【0174】そのような因子の別のものは式(5. 0. 0)の強塩基：

(5. 0. 0)

ン) パラジウム(II) : [(C₆H₅)₂PC₆H₅]₂PdCl₂;

式(6. 0. 0)のジクロロビス[メチレンビス(ジフェニルホスフィン)]ジパラジウム-ジクロロメタン付加物：

【0177】

【化89】



(5.0.0)

20

【0178】ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) : [(C₆H₅)₃P]₂PdCl₂;

トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)30-クロロホルム付加物 : (C₆H₅CH=CHCOCH=C₆H₅H₅)₃Pd₂·CHCl₃;

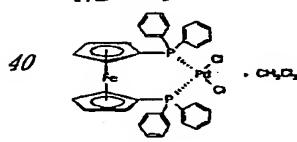
ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0) :

(C₆H₅CH=CHCOCH=C₆H₅H₅)₂Pd;

式(6. 1. 0)の[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、ジクロロメタンとの錯体：

【0179】

【化90】



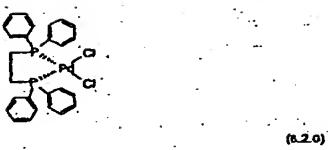
(5.1.0)

40

【0180】式(6. 2. 0)のビス[1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]パラジウム(II) :

【0181】

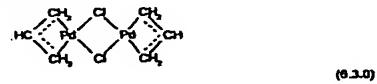
【化91】



【0182】一及び式(6.3.0)の(π-アリル)パラジウム(II)塩化物二量体：

【0183】

【化92】



【0184】上記パラジウム金属錯体のうち、最も好ましいものはテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、 $[(C_6H_5)_3P]_4Pd(0)$ である。上記本発明の方法の満足のいく完了を達成する上で最も

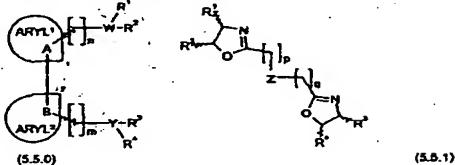
重要な因子は、パラジウム金属錯体を含む遷移金属触媒の補助配位子の使用である。特定の型の補助配位子を選択して用いることで、上記方法の効率及び生成物の収率を非常に大きく改善できることが発見されている。選択されて使用されるこの特定の型の配位子は、二座、キラル、軸的非対称性芳香族化合物である。このような補助配位子は前記パラジウム金属錯体を含む遷移金属触媒と共に作用し、本発明の方法における反応を起こす機構を駆動し、かつ導く。本発明の方法における補助配位子の

10 実際の作用及び推測上の作用に関するより詳細な事項を以下にさらに示す。

【0185】本発明の方法において選択され、かつパラジウム金属錯体を含む遷移金属触媒と共に用いられる補助配位子は、式(5.5.0)又は(5.5.1)の二座、キラル、軸的非対称性芳香族化合物である：

【0186】

【化93】



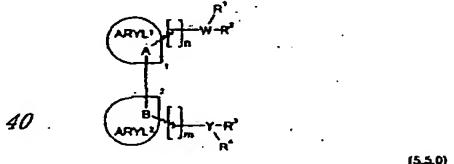
【0187】(ここで、式(5.5.0)において: W及びYは両者ともリンであるか、もしくは両者とも窒素であり、又はR¹、R²、R³、及びR⁴と共にリン酸であり; m及びnは独立に1又は2であり; R¹、R²、R³、及びR⁴は水素; (C₁-C₄)アルキル; フェニル; ナフチル; ピフェニル; トリル; フリル; ピロリル; 及びピリジルからなる群より独立に選択され; ARYL¹及びARYL²はフェニル; ピフェニル; 1-もしくは2-ナフチル; ピリジル; 及びキノリニルからなる群より独立に選択され; 又はARYL¹及びARYL²は一緒になってフェニル; ナフチル; ピフェニル; ピリジル; キノリニル; 及び2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4,5-ジイルからなる群より選択されるメンバーを形成し; A及びBは両者とも、それぞれ、ARYL¹及びARYL²の1及び2として識別される炭素原子に直接結合するか、又は1及び2として識別される隣接構成炭素原子である炭素原子であり、その場合、配向が指定されていないA及びBに結合する結合は1及び2として識別される炭素原子に対して α で炭素原子に結合し; 並びに該配向が指定されていない結合は反対の配向を有し、それにより該補助配位子が軸的に非対称でなければならず; 並びに式(5.5.1)において: p及びqは独立に0、1又は2であり; R¹、R²、R³、及びR⁴は独立の基準で選択されて上記と同じ意味を有し;

Zは-N(R⁵)-又は-(CH₂)-であって、R⁵は水素又は(C₁-C₄)アルキルであり; ただし、Zが-N(R⁵)-であるときにp及びqは0ではあり得ず; 30 及び、R¹、R²、R³、及びR⁴に結合する配向が指定されていない結合については、該R¹及びR²の結合は該R³及びR⁴の結合とは反対の配向を有し、それにより該補助配位子が軸的に非対称でなければならない。)

式(5.5.0)の補助配位子について：

【0188】

【化94】



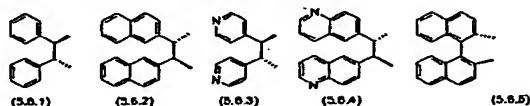
40

【0189】ARYL¹及びARYL²の部分はフェニル; ピフェニル; 1-もしくは2-ナフチル; ピリジル; 及びキノリニルからなる群より独立に選択され; これに対して、A及びBは両者とも、それぞれ、ARYL¹及びARYL²の1及び2として識別される炭素原子に直接結合するか、又は1及び2として識別される隣接構

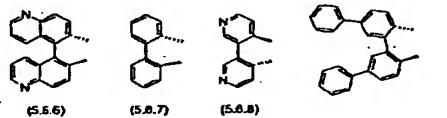
50

成炭素原子である炭素原子であり、その場合、配向が指定されていないA及びBに結合する結合は1及び2として識別される炭素原子に対して α で炭素原子に結合し；並びに該配向が指定されていない結合は反対の配向を有し、それにより該補助配位子が軸的に非対称でなければならぬ。

【0190】好ましい態様において、A及びBはARYL¹及びARYL²の隣接構成部分を形成し、この要件によってARYL¹及びARYL²部分を構成する芳香族基が炭素-炭素共有結合によって互いに結合する配置が生



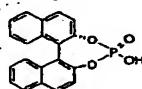
【0192】



【0193】本発明の好ましい態様において、m及びnは両者とも1であり、かつW及びYは両者ともリンであるか、又はR¹、R²、R³、及びR⁴と共にリン酸である。好ましいリン酸種は1, 1'-ビナフチル基を有し、式(5.7.1)で表される：

【0194】

【化97】



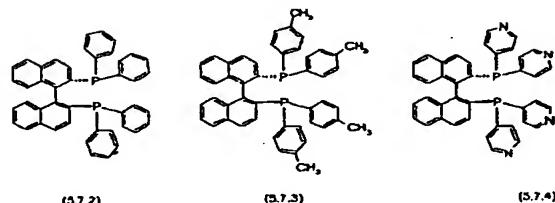
【化96】

(5.6.9)

【0195】好ましいリン種は、R¹、R²、R³、及びR⁴が同じであり、かつフェニル、p-トリル、又はピリジルであるものである。これらの優先度をA及びBの好ましい態様としての1, 1'-ビナフチル基並びにARYL¹及びARYL²と組み合わせた場合、式(5.7.2)ないし(5.7.4)に示されるように、以下の式(5.5.0)の補助配位子の好ましい種が生じる：

【0196】

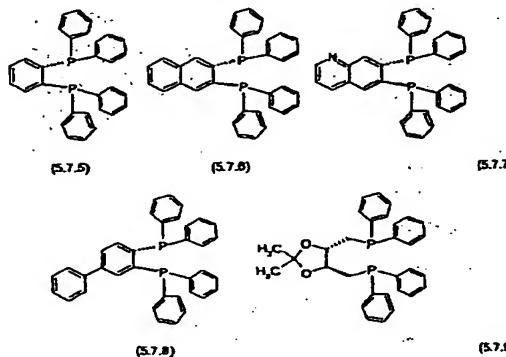
【化98】



【0197】本発明の製造方法において用いられる補助配位子のさらなる態様においては、ARYL¹及びARYL²が一緒になってフェニル；ナフチル；ビフェニル；ピリジル；キノリニル；及び2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4, 5-ジイルからなる群より

選択されるメンバーを形成する。これら態様においては、A及びBはこれらのメンバーの隣接構成炭素原子である。例えば式(5.7.2)の種において、上に示される好ましいビス(ジフェニルホスフィノ)部分を用いることで、式(5.7.5)ないし(5.7.9)に

示されるように、以下の本発明のさらなる補助配位子の態様が生じる：



【0198】
【化99】

【0199】上記式(5.7.9)の補助配位子種は(+)-2,3-O-イソプロピリデン-2,3-ジヒドロキシ-1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ーブタンであり、これは商業的に入手可能な物質である。

【0200】式(5.5.1)の補助配位子に関して：

【0201】

【化100】

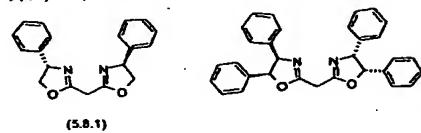
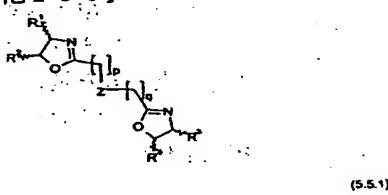
20 フェニル；ナフチル；ビフェニル；トリル；フリル；ピロリル；及びピリジルからなる群より独立に選択され；Zは-N(R⁵)ー又は-(CH₂)ーであって、R⁵は水素又は(C₁-C₄)アルキルであり；ただし、Zが-N(R⁵)ーであるときにp及びqは0ではあり得ず；及び、R¹、R²、R³、及びR⁴に結合する配向が指定されていない結合については、該R¹及びR²の結合は該R³及びR⁴の結合とは反対の配向を有し、それにより該補助配位子が軸的に非対称でなければならない。

【0203】式(5.5.1)の補助配位子の好ましい態様には、p及びqが両者とも0であり、ZがCH₂であり、かつR¹、R²、R³、及びR⁴が全てフェニルと定義されるか、又はR²及びR⁴が水素であり、それに対してR¹及びR³がフェニルであるものが含まれる。その結果生じる好ましい態様は式(5.8.1)及び(5.8.2)の種である：

【0204】

【化101】

【0202】p及びqは独立に0、1又は2であり；R¹、R²、R³、及びR⁴は水素；(C₁-C₄)アルキル；



【0205】式(5.8.1)の種は2,2'-メチレンビス[(4S)-4-フェニル-2-オキサゾリン]であり；式(5.8.2)の種は2,2'-メチレンビス[(4R,5S)-4,5-ジフェニル-2-オキサゾリン]である。両種は商業的に入手可能な物質である。

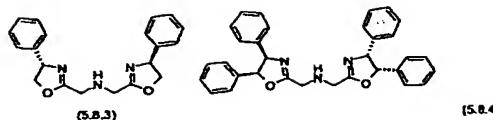
【0206】本発明の製造方法において用いられる補助配位子の他の態様には、ZがNR⁵であってR⁵が水素で

あり；p及びqが両者とも1であり；かつR¹、R²、R³、及びR⁴が全てフェニルと定義されるか、又はR²及びR⁴が水素であり、それに対してR¹及びR³がフェニルであるものが含まれる。その結果生じる好ましい態様は、式(5.8.3)及び(5.8.4)の種である：

【0207】

【化102】

67



【0208】ジアリールチオエーテルを生じるチオフェノールとヨウ化アリールとのパラジウム触媒カップリング反応は、最初に Migita らによって Bull. Chem. Soc. Jpn. 53, 1385-1389 (1980) に報告された。この Migita 反応においては、それが本発明の製造方法に関連するものとして、上でさらに説明され、かつ直下の考察において繰り返される合成スキーム (10. 0. 1) で示されるようにプロモニトリルをフルオローアミドに変換する。

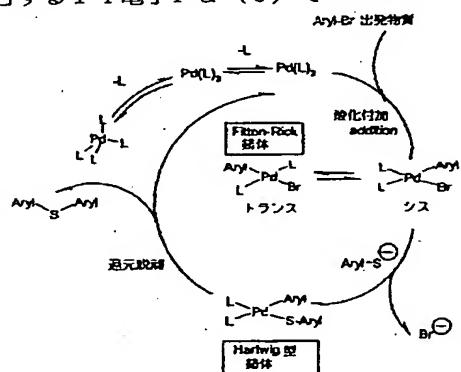
【0209】Migita 反応の触媒サイクルは、活性触媒種が2つのリン配位子が結合する14電子Pd (0) で

あるものと信じられる Heck 反応と幾らかの類似性を共有する。例えば、Classics in Total Synthesis, K. C. Nicolaou and E. J. Sorensen, page 567, VCH 1996, Weinheim, Germany, New York, USA, Basel, Switzerland, Cambridge, England, Tokyo, Japan を参照のこと。Migita 反応の触媒サイクルを下記合成スキーム (10. 4. 0) に示す：

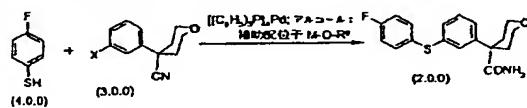
合成スキーム (10. 4. 0)

【0210】

【化103】



【0211】対応するチオフェノール及びヨウ化アリール出発物質から誘導されるパラジウム-イオウ付加錯体の発見及び単離は、Hartwig らによって J. Am. Chem. Soc. 120, 9205-9219 (1998) に報告されている。この Hartwig 錯体は前駆体であって、そこから還元脱離によってジアリールチオエーテルが放出され、14電子Pd (0) 中間体が再生されてこの触媒サイクルを維持する



ものと推測される。本発明の方法へのこの触媒系列の適用は、上でさらに説明され、かつここで繰り返される合成スキーム (10. 0. 1) に示されている。：

合成スキーム (10. 0. 1)

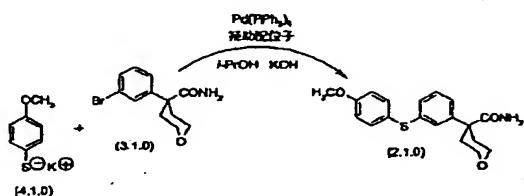
【0212】

【化104】

【0213】本明細書で既に指摘されているように、改変 Migita 反応に加えて、合成スキーム (10. 0. 1) における反応も同時にニトリルからアミドへの加水分解を含む。これは式 (1. 0. 0) の化合物の合成全

体の優雅さ及び簡潔さを高める望ましい化学的変換であるが、この変換を伴わない触媒系列よりも機構的に複雑である。基礎をなす作用機構を理解し、かつ炭素-イオウ反応挙動及びまさに説明したばかりの補助配位子の効

果の再現性を確実なものとするため、触媒系列のより簡潔なモデルを下記合成スキーム (10. 5. 0) に従つて考案した：

合成スキーム (10. 5. 0)

【0214】

【化105】

【0215】合成スキーム (10. 5. 0) で表されるモデルを、重量基準で 9 % のみのパラジウムを含む、1 % モルの遷移金属触媒錯体、Pd (PPh₃)₄ を用いて行つた。この固定された最少量のパラジウムは、経費を減少させ、最終生成物中に見出される残留パラジウムの量を制御することに加えて、下流の処理で除去しなければならないパラジウムの量を予め決定するために選択した。目的は、触媒量の補助配位子を添加することによって有意の反応速度の増強を得ることができるかどうかを決定することであった。この研究のため、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル (BINAP) を補助配位子として選択し、それを 2 % モルで用いた。主要反応体、チオフェノール及び臭化アリールは等モルの割合で共に反応させ、触媒、Pd (PPh₃)₄ は 1 % モルのレベルで用いた。塩基、水酸化カリウムは臭化アリールに対して 2 モルで用いた。用いた溶媒はイソプロパノールであり、幾つかの場合には臭化アリールに対して 2 モルの水を添加した。反応は ~8.2

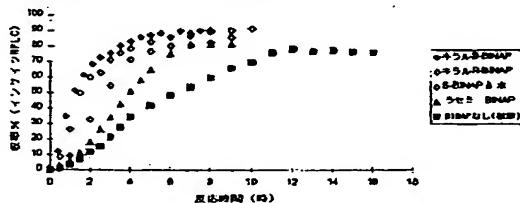
で行つた。

【0216】合成スキーム (10. 0. 1) 及び (10. 5. 0) で表される反応は両者とも、補助配位子を添加したときの反応速度の改善と共に、>10 % ポイントの反応収率の収率増加を示した。合成スキーム (10. 0. 1) の反応の最適完了時間は、補助配位子を添加しなかったときの >16 時間と比較して、(S)-BINAP を補助配位子として添加したときには 6 - 7 時間と見積もられた。合成スキーム (10. 5. 0) の反応については、最適完了時間は、補助配位子が存在しなかったときの >18 時間と比較して、(S)-BINAP を補助配位子として用いたときには ~6 時間と見積もられた。これらのデータを下記グラフ (12. 0. 0) 及びグラフ (12. 0. 1) 並びにそれらに対応する表 (11. 0. 1) 及び表 (11. 0. 2) にまとめる：

グラフ (12. 0. 0)

【0217】

【化106】



【0218】表 (11. 0. 1)

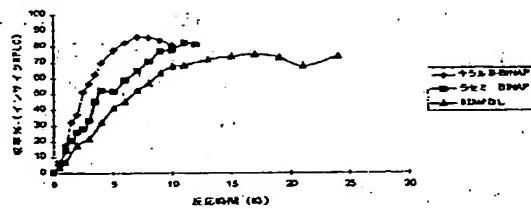
【0219】

【表2】

時間 (分)	キラル (S)-BINAP	ラセミ-BINAP	BINAPなし	キラル (R)-BINAP
0	0.2	0.7	0.04	0.5
0.5	5	6.6	3.3	5.3
1	17.5	14.4	7.0	11.3
1.5	32.3	20.5		19.1
2.0	37	25.8	17.7	22.0
2.5	51.4	28.0		26.7
3.0	56.8	33.4	21.9	31.1
3.5	62.4	45.2		32
4.0	69.8	52.5	31.9	41.7
5.0	77.3	51.5	41.2	52.0
6.0	82.4	58.7	45.4	60.1
7.0	85.9	64.7	52.4	67
8.0	85.7	70.6	57.1	70.9
9.0	83.8	76.8	63.1	77.7
10.0	80.9	77.7	67.4	76.7
11.0		82.0	68.2	75.7
13.0			71.7	74.2
12.0		81.2		76.7
15.0			73.8	
17.0			75.2	
19.0			73.2	
21.0			67.5	
24.0			73.8	

[0220] グラフ (12.0.1)
[0221]

【化1-07】

[0222] 表 (11.0.2)
[0223]

【表3】

時間(時)	キラル(S)-BINAP	ラセミ BINAP	BINAPなし
0	0.2	0.7	0.04
0.5	5	6.6	3.3
1	17.5	14.4	7.0
1.5	32.3	20.5	
2.0	37	25.8	17.7
2.5	51.4	28.0	
3.0	56.8	33.4	21.9
3.5	62.4	45.2	
4.0	69.8	52.5	31.9
5.0	77.3	51.5	41.2
6.0	82.4	58.7	45.4
7.0	85.9	64.7	52.4
8.0	85.7	70.6	57.1
9.0	83.8	76.8	63.1
10.0	80.9	77.7	67.4
11.0		82.0	68.2
12.0		81.2	
13.0			71.7
15.0			73.6
17.0			75.2
19.0			73.2
21.0			67.5
24.0			73.8

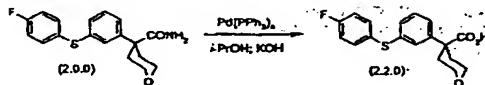
【0224】Migita 反応の改変である上記反応を実施する過程で行われたこれらの観察は、本発明の製造方法において用いられ、かつここで定義される補助配位子が他のパラジウム触媒反応に対する適用性を有することを示唆する。例えば、ラセミBINAPが、関与する主要反応体に対して2%モルに等しい触媒レベルで用いたとき、現在利用可能な他のリン配位子系と比較して有意の収率の増加を示し、かつ有意の速度の増加をも示すことが見出されている。酸素及び窒素求核試薬を含む反応の場合、BINAP及びDPPF、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセンのような配位子がそれらの反応の収率及び速度を高めることが当該技術分野において公知である。この結果は配位子が有する適度の“バイト角(bite-angle)”に起因し、この配位子は触媒サイクルに関与する中間錯体を形成するものであり、これが次に好ましい還元脱離につながる。しかしながら、DPPFは、本発明の製造方法の収率及び反応に対してそのような好ましい影響を示さなかった。したがつて、配位子の“バイト角”は、一般には関与する特定の立体化学的パラメータに応じて重要なままではあるものの、本発明の製造方法において用いられる補助配位子の

30 重要な特徴ではないものと推測されている。

【0225】驚くべきことに、本発明の特定の立体異性形態の補助配位子をラセミ形態の代わりに用いたときに、合成スキーム(10. 0. 1)及び(10. 5. 0)の反応から反応速度及び収率が増強されることも発見されている。例えば、(R)-BINAP又は(S)-BINAPを、個別に、ラセミBINAP、(rac)-BINAPの代わりに等濃度で用いた場合、結果がさらに改善される。例えば、合成スキーム(10. 0. 1)の反応は、(rac)-BINAPを用いたときに8ないし10時間で完了するのと比較して、補助配位子を用いないときには22ないし24時間で最適に完了する。さらに、(R)-又は(S)-BINAPを用いたときには、必要とされる完了時間は5ないし6時間に減少する。合成スキーム(10. 5. 0)の反応に関しても同様の結果が得られている。

【0226】本発明の光学的に活性な補助配位子、すなわち、立体異性形態の補助配位子、例えば、(R)-又は(S)-BINAP補助配位子を用いることで、本発明においてさらに予期せざる方法の利点がもたらされ、50 それは望ましくない副反応の抑制である。例えば、合成

スキーム (10. 0. 1) の反応を行うとき、この反応の主生成物、式 (2. 0. 0) のフルオローアミドは、下記合成スキーム (10. 6. 0) に示されるように、対応する式 (2. 2. 0) のフルオローカルボン酸への



さらなる変換を受ける：

合成スキーム (10. 6. 0)

【0227】

【化108】

【0228】上記製造方法のうちの1つにおいて補助配位子を用いない場合、典型的な反応プロフィールは、式 (2. 2. 0) の酸を含む数種類の副生物の生成を示す。反応を開始して約6時間後、かなりの量の式 (2. 2. 0) の酸が形成し、これは均質触媒反応条件に24時間晒した後には約10%の収率に増加する。対照的に、驚くべきことに、ここで定義される補助触媒を本発明の製造方法において用いた場合、式 (2. 2. 0) のカルボン酸化合物を生成する副反応が有効に抑制され、

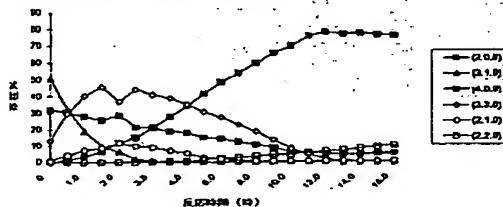
10 元来の出発物質のより多くが所望の式 (2. 0. 0) の最終生成物に変換されることが見出されている。

【0229】これらの結果は、下記グラフ (12. 0. 2) 及びグラフ (12. 0. 3) 並びにそれらに対応する表 (11. 0. 3) 及び表 (11. 0. 4) のデータで示される。

グラフ (12. 0. 2)

【0230】

【化109】



【0231】表 (11. 0. 3)

【0232】

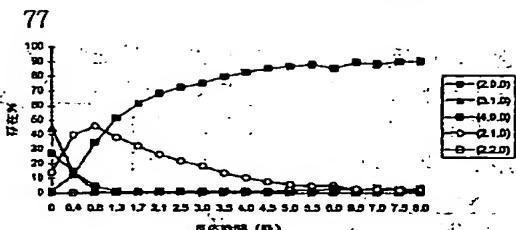
時間 (min)	(2.0.0)	(2.1.0)	(2.2.0)	(2.3.0)	(2.4.0)	(2.5.0)
0	13.5	32.3	51.1	0.2	0	1
0.5	29.7	30.5	32.7	1.4	0	4.3
1.0	40.4	26.3	19.1	3.4	0	7.4
1.5	45.8	25.6	10.1	6.6	0	8.6
2.0	37.1	29	8.3	11.9	0.13	11.8
2.5	44.4	21.8	2.1	15.2	0.2	10
3.0	41.1	20.9	0.7	21.5	0.3	9.2
3.5	38.0	18.9	0.3	27.9	0.6	7.3
4.0	35.5	18.2	0.1	34.3	0.9	5.6
5.0	31	15.2	0.1	41.6	1.5	3.1
6.0	27.8	14.5	0.1	48.4	2.4	2.1
7.0	23.0	12.5	0.1	53.8	3	1.4
8.0	18.8	11	0.09	59.8	3.8	1
9.0	13.8	9.0	0.08	66	4.6	0.8
10.0	8.5	6.5	0.03	69.8	4.7	0.7
11.0	4.8	6.2	0.02	76	6.2	0.7
12.0	2	5.2	0.02	78.2	6.9	0.6
13.0	1.3	4.7	0.02	77.1	7.3	0.5
14.0	0.9	4.9	0.02	77.5	8.7	0.6
15.0	0.6	5.2	0.01	76.6	9.6	0.6
16.0	0.5	5.5	0.02	76.2	10.3	0.7

【表4】

【0233】グラフ (12. 0. 3)

【0234】

【化110】



【0235】表(1.1.0.4)

【0236】

時間(m)	(4.0,0)	(3.1,0)	(2.0,0)	(2.2,0)	(2.1,0)
0	27.2	44.5	1.2	0	14.1
0.4	14.7	13.9	12.3	0	40.1
0.8	4.6	1	34.6	0.2	46
1.3	1.4	0.07	51.6	0.4	36.2
1.7	0.4	0.05	61.5	0.7	32.5
2.1	0.09	0.04	68.4	1.0	26.4
2.6	ND	0.03	72.7	1.0	22.1
3.0	ND	0.02	76.7	1.3	16.7
3.5	ND	0.02	80.4	1.4	13.8
4.0	ND	0.02	83.2	1.6	10.6
4.5	ND	0.01	88.0	1.6	8.0
5.0	ND	0.02	87.4	1.8	6.2
5.5	ND	0.02	88.8	1.9	4.8
6.0	ND	0.02	85.9	2.0	5.4
6.5	ND	0.01	80	2.2	2.8
7.0	ND	0.01	88.8	3.0	2.6
7.5	ND	0.007	90.4	2.5	1.7
8.0	ND	0.007	90.7	2.9	1.6

【0237】合成スキーム(10.0.1)の反応が完了した後、水を反応混合物に添加し、式(2.0.0)

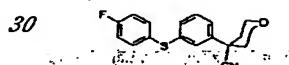
のカップリング生成物の沈殿及び続く結晶化を誘発する。この反応後処理条件は塩基性であり、それにより反応の間に形成されたあらゆる残留カルボン酸が生成物の単離に先立って完全に除去される。したがって、このカルボン酸のバージは、それが単離された式(2.0.

0)の中間体から式(2.2.0)のカルボン酸化合物によるあらゆる汚染を有効に除去するため、特に有用な本発明の方法の特徴である。これは、カルボン酸化合物が反応停止水溶液中でカルボン酸アニオンの形態で完全に可溶化したままであるという事実の結果である。この有用な結果は、カルボン酸化合物の混入の量が反応収率の10%という高いものであるときでさえ得られる。このように式(2.0.0)の純粹な中間体の単離は容易に達成する。

【0238】さらに、ここで定義される補助配位子が反応において用いられる場合、補助配位子が用いられない場合に生じる反応経路とは異なる反応経路が優先されることが発見されている。このため、触媒量の(S)-BINAPが存在する場合、反応は主として式(2.1.0)のフルオロニトリル中間体を経由して進行することが見出されている。

【0239】

【化111】

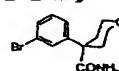


(2.1.0)

】続いてこのニトリル中間体が加水分解され、所望の式(2.0.0)の生成物が生じる。しかしながら、反応の間にここで定義される補助配位子が存在しない場合、チオレートアニオンとのカップリングが生じる前に、有意の量の式(3.1.0)のプロモニトリル出発物質が式(3.3.0)のプロモアミド：

【0241】

【化112】



(3.3.0)

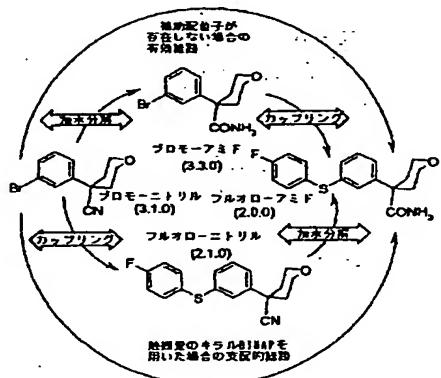
【0242】に加水分解される。ひとたび形成された式(3.3.0)のプロモアミドはチオレートアニオンとのパラジウム触媒カップリングを受け、所望の式

(2. 0. 0) の生成物を生じる。これに関して論じられる化学反応を下記合成スキーム (10. 7. 0) にまとめる：

合成スキーム (10. 7. 0)

【0243】

【化113】



【0244】触媒量の、ここで定義される補助配位子のラセミ混合物、例えば、(rac)-BINAPをこれらの補助配位子の対応する鏡像異性的に純粋な (R) 一もしくは (S) -形態、例えば、(R) 一もしくは (S) -BINAPに置換したとき、本発明の製造方法で反応速度及び収率の増加が観察されている。これらの改善は、前に論じられる Hartwig 型の反応性錯体中間体、この場合には (ArS) (Ar') Pd (BINAP) 、における“バイト角”では説明することができないものと推定される。還元脱離の前に形成される Hartwig 錯体は脱離生成物 Pd (BINAP) と同様に 1 つの BINAP 配位子のみを含み、したがってその場合の速度はいずれかの鏡像異性体と同一である。

【0245】本発明の製造方法で得られている反応速度

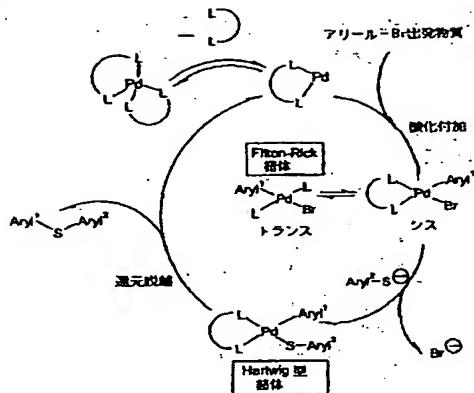
及び収率の予期せざる増加を説明することができる提示された作用機構の詳細を説明することで本発明の範囲が限定されることは意図するところではない。そのような説明は、いかなる場合においても、現実には仮説のままである。ここに示される考察は、本発明の方法を実施する上で技術者に指針を与え、それらを技術者が有する幾つかの目的に適合させるためのものである。

【0246】本発明の方法に関して発見されている、二座リジ配位子の触媒サイクルから生じる収率及び速度の增幅現象は、合成スキーム (10. 8. 0) で示すことができる：

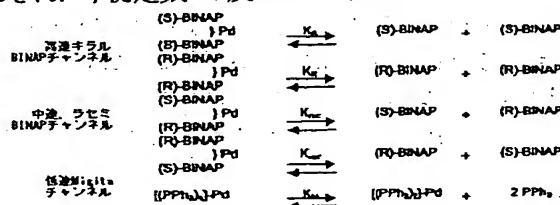
合成スキーム (10. 8. 0)

【0247】

【化114】



【0248】ここで定義されるパラジウム及び1つの二座補助配位子を含む配位的に不飽和の14電子反応種、例えば、Pd [BINAP] の濃度が、それとパラジウム及び2つの二座補助配位子を含む種、例えば、Pd [BINAP]₂ との平衡によって維持される場合、本発明で得られている改善された結果を説明できることが理論付けられている。この特に好ましい場合においては、パラジウム錯体の鏡像異性体は Pd [(S)-BINAP]₂ 及び Pd [(R)-BINAP]₂ である。Pd [(S)-BINAP]₂ と Pd [(R)-BINAP]₂ との平衡は、それぞれ、平衡定数 K_S 及び K_R を有す



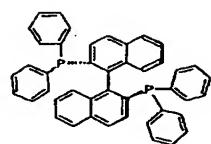
【0250】本発明の製造方法において用いるのに最も好ましい補助配位子は (S)-(-)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルであり、これは式 (5. 7. 10) で示すことができる：

【0251】
【化116】

20 る。この平衡は鏡像異性対と同様に対称性を有するため、K_S 及び K_R は大きさが等しい。しかしながら、Pd [(S)-BINAP]₂ [(R)-BINAP]₂ と Pd [(S)-BINAP]₂ 又は Pd [(R)-BINAP]₂ との平衡は、このパラジウム錯体がジアステレオマーであるため、異なる平衡常数 K_{1,1} を有する。本発明によると、下記反応の平衡について K_S = K_R >> K_{1,1} >> K_c であることが示されている：

【0249】

【化115】



【0252】したがって、この式 (5. 7. 10) の最も好ましい補助配位子が最も好ましいパラジウム金属触媒、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、[(C₆H₅)₃P]₄Pd(0) と共に用いられ

る。このようなここで定義される好ましいパラジウム触媒及び補助配位子は、通常、いかなる配位子をもさらに添加する必要なしに用いられる。しかしながら、時には、補助配位子に加えてさらなる配位子を用いることができ、これが本発明のさらなる態様を構成する。そのようなさらなる配位子がパラジウム金属錯体、例えば、

$[(C_6H_5)_3P]_4Pd(O)$ と共に用いられる場合、そのような配位子は、好ましくは、トリフェニルホスフィン(TPP)、エチレンビス(ジフェニルホスフィン)、又はトリー(2-トリル)ホスフィンである。

【0253】触媒対配位子の好ましい比は、それがここで定義される補助配位子であろうと用いられるさらなる配位子であろうと、約1:2モル当量であるが、過剰量の配位子の使用がその配位子が用いられている反応の収率全体の減少につながり得ることを技術者は承知しているであろう。同様にして、本発明の方法において触媒と

して用いられる他のパラジウム金属錯体がここで定義される補助配位子と共に用いられ、さらなる配位子と共に用いることもできる。そのような配位子が本発明の製造方法で用いられている反応速度及び収率に対する劇的な影響は上でさらに詳細に説明されている。

【0254】さらなる配位子の使用、すなわち、ここで定義される補助配位子に加えての使用で、最終生成物、すなわち、式(2.0.0)の化合物の収率が改善されることが期待される。そのような結果が直下の値の表で示されており、これらの値は異なるパラジウム金属錯体を配位子なしで、又は様々な配位子のうちの1つと共に用いる上記本発明の方法からの収率を示すものである。

【0255】表(11.0.3)

【0256】

【表6】

登録番号	パラジウム金属錯体	配位子	(2.0.0)の収率	
			インサイツ	単離
1	トランス-ジクローピス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)	なし	67.2%	43.4%
2	*	エチレンビス(ジフェニルホスフィン)	72.2%	71.3%
3	*	トリフェニルホスフィン	64.2%	60.9%
4	*	トリー(2-トリル)ホスフィン	53.6%	38.6%
5	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)クロロホルム付加物	なし	7.6%	6.7%
6	*	エチレンビス(ジフェニルホスフィン)	34%	18.3%
7	*	トリフェニルホスフィン	75.1%	69.8%
8	ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加物	なし	46.0%	40.7%
9	*	エチレンビス(ジフェニルホスフィン)	64.4%	63.8%
10	*	トリフェニルホスフィン	64.4%	65.0%
11	ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)	なし	17.5%	12.4%
12	*	エチレンビス(ジフェニルホスフィン)	35.0%	33.0%
13	*	トリフェニルホスフィン	65.9%	59.0%
14	(π-アリル)パラジウム(II)塩化物二量体	なし	14.2%	8.3%
15	*	エチレンビス(ジフェニルホスフィン)	43.8%	33.3%
16	*	トリフェニルホスフィン	62.4%	53.7%
17	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)	なし	71.7%	71.6%

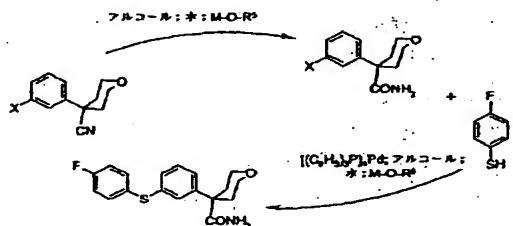
【0257】上記配位子は、当該技術分野において公知の他のものに加えて、本発明の方法において触媒として用いられるパラジウム金属錯体と共に用いることができる。上でさらに指摘されるように、上記方法の利点は、指定された条件下でその方法を実施する過程において、

それが適切なものであろうと好ましいものであろうと、式(3.0.0)の化合物のニトリル部分が対応するカルボキサミド基に加水分解され、それが最終生成物、式(1.0.0)の化合物に現れることである。それにも関わらず、本発明は新規中間体、式(2.0.0)の化

合物を製造するための代替方法をも提供し、ここでは最初に前記ニトリル部分を対応するカルボキサミドに加水分解し、それにより式(3. 3. 0)の化合物を生成する。この合成工程を行った後、式(3. 3. 0)のカルボキサミド化合物を式(4. 0. 0)のフルオロチオフェノール化合物と反応させ、前記式(2. 0. 0)の新規中間体を生成する。

【0258】上記代替方法の第2工程は上記スキーム2に示されるものと本質的に同じ方式で行なわれることがさらに注目される。したがって、本発明は式(2. 0. 0)の化合物を調製するための代替方法にも関し：

【0259】



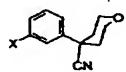
【0262】(ここで、X、M、及びR⁵は全て本明細書の他所で定義されるものと同じ意味を有する。)

合成スキーム(1.0. 1. 0)に示される本発明の代替方法は：

- (a)以下のもの、
- (1)式(3. 0. 0)のテトラヒドロ-4-(3-プロモ-もしくはヨード-フェニル)-2H-ピラン-4-ニトリル：

【0263】

【化119】



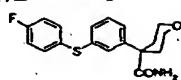
(3.0.0)

M-O-R⁵

(ここで、

- Mは、リチウム、Li⁺；ナトリウム、Na⁺；カリウム、K⁺；ルビジウム、Rb⁺；及びセシウム、Cs⁺からなる群より選択されるアルカリ金属、1/1a族元素であり；並びに
- R⁵は、水素、H⁺；又は直鎖もしくは分岐鎖(C₁-C₄)アルキル；好ましくは、水酸化リチウム、LiOH；水酸化ナトリウム、NaOH；水酸化カリウム、KOH；水酸化ルビジウム、RbOH；水酸化セシウム、CsOH；リチウムメトキシド、LiOCH₃；ナトリウムメトキシド、NaOCH₃；カリウムメトキシド、KOCH₃；ルビジウムメトキシド、RbOCH₃；セシウムメトキシド、CsOCH₃；リチウムエトキシド、LiOC(CH₃)₃；ナトリウムエトキシド、NaOC(CH₃)₃；カリウムエトキシド、KOC(CH₃)₃；ルビジウムエトキシド、RbOC(CH₃)₃；及びセシウムエトキシド、CsOC(CH₃)₃；及び上記のものの混合

【化117】



(2.0.0)

【0260】これは以下のように合成スキーム(1.0. 1. 0)で示すことができる：

合成スキーム(1.0. 1. 0)

【0261】

【化118】

【0264】(ここで、Xはプロモ又はヨードである。)；からなる反応混合物を、

- (2)合計で2ないし7個の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐鎖脂肪族アルコールからなる溶媒、場合によつてはそれらの水性混合液としての溶媒；より好ましくは、該アルコールがイソプロピルアルコール、sec-ブチルアルコール、イソペンチルアルコール、及び2-ヘプタノールからなる群より選択される二級アルコールである溶媒、場合によつては該二級アルコールの水性混合液としての溶媒中で、

- (3)式(5. 0. 0)の強塩基の存在下において：

(5. 0. 0)

40 KOCH₃；ルビジウムメトキシド、RbOCH₃；セシウムメトキシド、CsOCH₃；リチウムエトキシド、LiOCH₂CH₃；ナトリウムエトキシド、NaOCH₂CH₃；カリウムエトキシド、KOCH₂CH₃；ルビジウムエトキシド、RbOCH₂CH₃；セシウムエトキシド、CsOCH₂CH₃；リチウムtert-ブトキシド、LiOC(CH₃)₃；ナトリウムtert-ブトキシド、NaOC(CH₃)₃；カリウムtert-ブトキシド、KOC(CH₃)₃；ルビジウムtert-ブトキシド、RbOC(CH₃)₃；及びセシウムtert-ブトキシド、CsOC(CH₃)₃；及び上記のものの混合

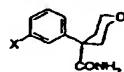
50

物からなる群より選択されるメンバーである) ; 作製し、一次に—

— (b) 該反応混合物を、好ましくは還流温度で、好ましくは3ないし8時間、より好ましくは5ないし6時間加熱し；それにより式(3. 2. 0)の化合物を生成し：

【0265】

【化120】



(3.2.0)

【0266】 (ここで、Xはプロモ又はヨードである) ; 一次に—

— (c) 該式(4. 0. 0)の化合物及び式(4. 0. 0)の4-フルオロチオフェノール：

【0267】



(ここで、

— Mは、リチウム、Li；ナトリウム、Na；カリウム、K；ルビジウム、Rb；及びセシウム、Csからなる群より選択されるアルカリ金属、1/1a族元素であり；並びに

— R⁶は、水素、H；又は直鎖もしくは分岐鎖(C₁—C₄)アルキル；好ましくは、水酸化リチウム、LiOH；水酸化ナトリウム、NaOH；水酸化カリウム、KOH；水酸化ルビジウム、RbOH；水酸化セシウム、CsOH；リチウムメトキシド、LiOCH₃；ナトリウムメトキシド、NaOCH₃；カリウムメトキシド、KOC(CH₃)₃；ルビジウムメトキシド、RbOCH₃；セシウムメトキシド、CsOCH₃；リチウムエトキシド、LiOCH₂CH₃；ナトリウムエトキシド、NaOCH₂CH₃；カリウムエトキシド、KOCH₂CH₃；ルビジウムエトキシド、RbOCH₂CH₃；セシウムエトキシド、CsOCH₂CH₃；リチウムtert-ブトキシド、LiOC(CH₃)₃；ナトリウムtert-ブトキシド、NaOC(CH₃)₃；カリウムtert-ブトキシド、KOC(CH₃)₃；ルビジウムtert-ブトキシド、RbOC(CH₃)₃；及びセシウムtert-ブトキシド、CsOC(CH₃)₃；及び上記のものの混合物からなる群より選択されるメンバーである)；—並びに、さらに—

— (3) パラジウム金属錯体からなる群より独立に選択されるメンバーを含む遷移金属触媒；好ましくは、該パラジウム金属錯体が、

— テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、[(C₆H₅)₃P]₄Pd(0)；

— テトラキス(メチルジフェニルホスフィン)パラジウム(0)、[(C₆H₅)₂PC₆H₅]₄Pd(0)；

【化121】



(4.0.0)

【0268】 からなる反応混合物を、

— (1) 合計で2ないし7個の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐鎖脂肪族アルコールからなる溶媒、場合によつてはそれらの水性混合液としての溶媒；より好ましくは、該アルコールがイソプロピルアルコール、sec-ブチルアルコール、イソベンチルアルコール、及び2-ヘプタノールからなる群より選択される二級アルコールである溶媒、場合によつては該二級アルコールの水性混合液としての溶媒中で、
— (2) 式(5. 0. 0)の強塩基の存在下において：

(5. 0. 0)

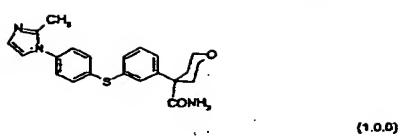
20 — トランス-ジクロロビス(メチルジフェニルホスフィン)パラジウム(II)、[(C₆H₅)₂PC₆H₅]₂PdCl₂；
— ジクロロビス[メチレンビス(ジフェニルホスフィン)]ジパラジウム-ジクロロメタン付加物；
— ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、[(C₆H₅)₃P]₂PdCl₂；
— トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)ークロロホルム付加物、(C₆H₅CH=CHCOCH=CHC₆H₅)₃Pd₂·CHCl₃；
30 — ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)、(C₆H₅CH=CHCOCH=CHC₆H₅)₂Pd；
— [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、ジクロロメタンとの錯体
— ビス[1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]パラジウム(II)；及び
— (π-アリル)パラジウム(II)塩化物二量体；からなる群より選択されるメンバーである遷移金属触媒の存在下において；作製し、一次に—

— (d) 該反応混合物を、好ましくは還流温度で、好ましくは5ないし15時間、より好ましくは8ないし10時間加熱し；それにより該式(2. 0. 0)の化合物を生成する、ことによって行うことができる。

【0269】 本発明の製造方法の鍵となる側面の1つは、式(1. 0. 0)の既知5-リポキシゲナーゼ阻害剤化合物を生成する改善された手段である：

【0270】

【化122】

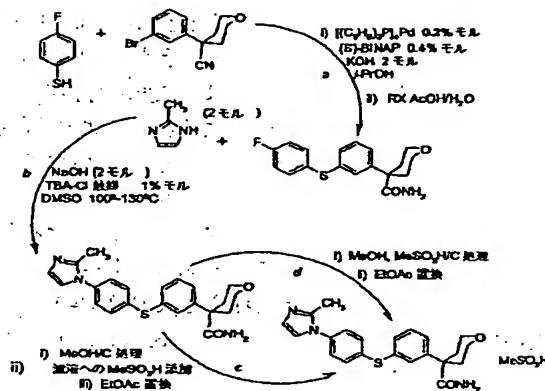


【0271】この改善法は上記本発明の好ましい態様の大部分を含み、以下のように合成スキーム(10.3.0)で示すことができる：

合成スキーム (1.0..3.0)

[0272].

【化123】



〔0273〕合成スキーム (10.3.0) に示される本発明の改善法は合計で6つの本発明の態様を含むものと考えられる。第1の態様は工程aであり、これは合成スキーム (10.3.0) に示される第1工程であつて、かつ式 (2.0.0) の本発明の新規中間体の製造方法である。第2の態様は工程bであり、これは合成スキーム (10.3.0) に示される第2工程、すなわち中間工程であつて、かつ式 (1.0.0) の既知5-リポキシゲナーゼ阻害剤化合物の、化合物自体としての製造方法である。第3の態様は工程c又は工程dであり、これは合成スキーム (10.3.0) の最終工程であつて、かつ式 (1.0.0) の前記既知化合物のメシレート塩の製造方法である。第4の態様は工程b+工程c又はdである。第5の態様は工程a+工程bである。第6の態様は工程a+工程b+工程c又はdである。

【0274】簡潔にするため、第2及び第6の態様のみを以下で詳細に説明する。したがって、合成スキーム(10.3.1)における上記第2の態様、工程bは以下のように行う：

— (a) 以下のもの、

（1）式 (2. 0. 0) のテトラヒドロ-4-[3-（4-フルオロフェニル）チオ] フェニル-2H-ピラン-4-カルボキサミド：

[0275]

[化124]



[0276] —及び—

30 (2) 2-メチルイミダゾール; からなる反応混合物を、

一 (3) 非プロトン性溶媒、好ましくは、ヘキサン；1, 4-ジオキサン；四塩化炭素；ベンゼン；トルエン；キシレン；ジエチルエーテル；クロロホルム；酢酸エチル；テトラヒドロフラン(THF)；塩化メチレン；ヘキサメチルリン酸トリアミド(HMPT)；二ト

ロメタン; N, N-ジメチルホルムアミド (DMF); アセトニトリル; スルホラン; 及びジメチルスルホキシド (DMSO) から本質的になる群より選択されるメン
40 パー; より好ましくは、ジメチルスルホキシド (DMSO) 由至。

— (4) 水酸化ナトリウム、 NaOH ；及び水酸化カリウム、 KOH からなる群より選択される、固体状の強塩基の存在下において：—並びに、場合によっては—

- (5) 触媒量の炭酸セシウム、Cs₂CO₃、又は相間移動触媒、好ましくは、臭化セチルトリメチルアンモニウム (CTMAB) ; ジベンゾー-18-クラウン-6 (DB-18-c-6) ; ジシクロヘキサノ-18-クラウン-6 (DC-18-c-6) ; 18-クラウン-6 (18-c-6) ; 臭化 (-)-N-ドデシル-N-

ン] パラジウム (II) ; 及び

— (アーリル) パラジウム (II) 塩化物二量体; からなる群より独立に選択されるメンバーを含む触媒の存在下において、作製し、一次に—

— (2) 該反応混合物を、80°Cないし84°Cの還流温度で、18ないし30時間、好ましくは24時間加熱し; それにより該式 (2. 0. 0) の化合物を生成する工程;

— (b) 該式 (2. 0. 0) の化合物及び式 (1. 3. 10) の化合物:

【0286】

【化129】



(1.3.10)

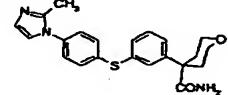
【0287】からなる反応混合物を、

— (1) テトラヒドロフラン (THF); 塩化メチレン; N, N-ジメチルホルムアミド (DMF); 及びジメチルスルホキシド (DMSO) から本質的になる群より選択される非プロトン性溶媒; より好ましくはジメチルスルホキシド (DMSO) 中で;

— (2) 水酸化ナトリウム、NaOH; 及び水酸化カリウム、KOH からなる群より選択される、固体状の強塩基の存在下において; —並びに、場合によっては—

— (3) 触媒量の炭酸セシウム、Cs₂CO₃、又は相間移動触媒、好ましくは、臭化セチルトリメチルアンモニウム (CTMAB); ジベンゾー-18-クラウン-6 (DB-18-c-6); ジシクロヘキサノ-18-クラウン-6 (DC-18-c-6); 18-クラウン-6 (18-c-6); 臭化 (-)-N-ドデシル-N-メチルエフェドリニウム (DMCOH); ヘキサメチルリソトリアミド (HMPt); 臭化セチルビリジニウム (NCPB); 塩化N-ベンジルキニニウム (QUI BEC); 臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム (TBAB); 塩化テトラ-n-ブチルアンモニウム (TBAc); 水酸化テトラ-n-ブチルアンモニウム (TBAH); 硫酸水素テトラ-n-ブチルアンモニウム (TB AHS); ヨウ化テトラ-n-ブチルアンモニウム (TB A I); 塩化テトラエチルアンモニウム水和物 (TE A C); トリ-n-ブチルアミン (TBA); 臭化ベンジルトリブチルアンモニウム (TBBAB); 臭化ヘキサデシルトリブチルホスホニウム (TBHDPB); 臭化ベンジルトリエチルアンモニウム (TEBAB); 塩化ベンジルトリエチルアンモニウム (TEBA); 塩化ヘキサデシルトリエチルアンモニウム (TEHDA C); 塩化テトラメチルアンモニウム (TMAC); 塩化ヘキサデシルトリメチルアンモニウム (TMHDA C); 及び塩化オクチルトリメチルアンモニウム (TMOAC) からなる群より選択されるメンバー; より好ま

(1.0.0)



10

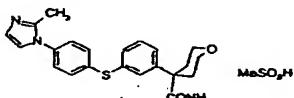
(1.0.0)

【0289】を生成する工程、一次に—

— (d) 該式 (1. 0. 0) の化合物の濃縮メタノール溶液を形成し、次にその溶液を、好ましくは活性炭を通して、濾過した後、その濾液にメタンスルホン酸、MeSO₃Hを添加し; 次に、さらに濃縮し、続いて実質的に純粋な式 (1. 0. 1) のメシレート塩:

【0290】

【化131】



(1.0.1)

【0291】を含む結晶性生成物が単離されるまで酢酸エチルを添加する工程、又は、その代わりに、続いて

30

— (e) 該式 (1. 0. 0) の化合物の濃縮メタノール溶液を形成し、それにメタンスルホン酸、MeSO₃Hを添加し; 次にその混合物を、好ましくは活性炭を通して、濾過した後、さらに濃縮し、続いて実質的に純粋な式 (1. 0. 1) のメシレート塩を含む結晶性生成物が単離されるまで酢酸エチルを添加する工程。

【0292】好ましいメシレート塩の形成方法は、前記式 (1. 0. 0) の化合物の濃縮メタノール溶液を形成し (これはメタンスルホン酸、MeSO₃Hも含む); 続いて濾過するものである。この方法は、反応容積のかなりの減少及び最終生成物における残留パラジウムの量の減少を生じることが見出されている。式 (1. 0.

40

1) のメシレート塩を形成する間の上記メタノール再結晶化の主な目的は、濾過工程 (これは、好ましくは、活性炭を用いて行われる) の間に除去されなかつた可能性のあるあらゆる残留パラジウムを最終生成物から除去することにある。

【0293】式 (1. 0. 0) の化合物のメシレート塩を製造するための上記方法を、当該技術分野において利用可能な技術及び知識を用いて、式 (1. 0. 0) の化

50

合物の他の類似のスルホネート塩、特にはトシレート塩の製造に容易に適合し得ることは理解されるであろう。

【0294】本発明の方法、新規中間体、及び新規最終生成物は、それらの実施の詳細を示す実施例においてそれらを説明することによってよりよく理解されるであろう。しかしながら、以下の本発明の好ましい態様の例は実証するためだけのものであることが意図されており、いかなる意味においても、添付の請求の範囲が記載される目的である本発明の範囲を限定するものと考えられるべきではない。

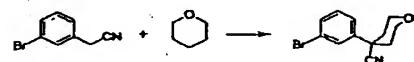
【0295】

【実施例】実施例1

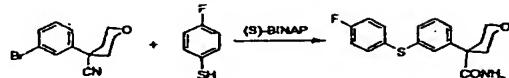
テトラヒドロ-4-(3-プロモフェニル)-2H-ピラン-4-ニトリルの合成

【0296】

【化132】



【0297】3-プロモフェニルアセトニトリル (20.0 g, 102ミリモル、1当量)、Aldrich Chemical Co.、Milwaukee、WIから商業的に入手可能、テトラヒドロフラン (120ml)、40%水酸化ナトリウム水溶液 (180ml、ミリモル、当量)、硫酸水素テトラブチルアンモニウム (3.46 g、ミリモル、0.1



【0299】プロパン-2-オール (120ml)；テトラヒドロ-4-(3-プロモフェニル)-2H-ピラン-4-ニトリル (20.0 g, 75.15ミリモル、1当量)；水酸化カリウム (9.76 g, 150.30ミリモル、2当量)；(トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (174mg、0.150ミリモル、0.002当量)；(S)-(−)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル [(S)-BINAP, 187mg、0.301ミリモル、0.04当量]；及び4-フルオロチオフェノール (8.0 ml, 75.15ミリモル、1当量)を、沸騰させるために還流温度に設定された、窒素雰囲気下の反応フラスコに加えた。得られた反応混合物を還流温度で20-24時間、約82°Cで沸騰させた。反応混合物を周囲温度、20-25°Cに冷却し、水 (120ml)を添加してスラリーを得、それをさらに2時間攪拌した。濾過により粗製生成物を単離し、その湿潤ケークをフラスコに移し、そこに酢酸 (160ml、8容積)を添加した。

(49) 96

当量)を、沸騰させるために還流温度に設定された反応フラスコ内で攪拌した。その後、2,2'-ジクロロジエチルエーテル (13.75ml, 117.3ミリモル、0.1当量)を攪拌しながら室温、20-25°Cで添加した。得られた反応混合物を還流温度で5-8時間、約64°Cで沸騰させた。反応混合物を周囲温度に冷却し、酢酸エチル (154ml)を添加した。水性の下層を分離し、有機層を蒸発させて赤色油状物とした。この油状物にイソプロパノール (100ml)及び水 (10ml)を添加して0°Cで一晩攪拌し、結晶のスラリーを得た。この結晶スラリーを真空濾過し、イソプロパノール (2×20ml)で洗浄した。その白色結晶性固体を真空下、40-45°Cで乾燥させた。収量18.57g (68.4%) : mp 82-85°C; m/z 267 (m+1); ¹H NMR (300MHz, DMSO) δ 7.75 (s, 1H)、7.6 (m, 2H)、7.44 (t, 1H)、4.02 (m, 2H)、3.66 (m, 2H)、2.14 (m, 4H)。

実施例2

テトラヒドロ-4-[3-(4-フルオロフェニル)-チオ]-フェニル-2H-ピラン-4-カルボキサミドの合成

【0298】

【化133】

その溶液を攪拌しながら100°Cに加熱した後、熱いまま真空濾過し、酢酸 (40ml)で洗浄した。その黄色濾液を75°Cに加熱した後、水 (120ml)を15分にわたって添加した。白色沈殿が形成され、その反応混合物を室温に冷却して攪拌した。反応混合物を真空濾過し、濾液を水 (20ml)で2回洗浄した。生成物を真空オープン内で乾燥させて白色固体を得た：収量21.04g (84.5%)。HPLC単離収率は97.1%であった。最終生成物の構造は¹H NMRで確認した。

40 最終生成物中のパラジウムの濃度は88ppmと決定された。

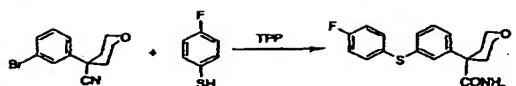
実施例3

テトラヒドロ-4-[3-(4-フルオロフェニル)-チオ]-フェニル-2H-ピラン-4-カルボキサミドの合成

【0300】

【化134】

97



98

【0301】プロパン-2-オール(150ml、6容積)；テトラヒドロ-4-(3-プロモフェニル)-2H-ピラン-4-ニトリル(24.98g、93.9ミリモル、1当量)；水酸化カリウム(12.12g、18.8ミリモル、2当量)；水(1.93g、18.8ミリモル、2当量)；テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(1.085g、0.939ミリモル、0.01当量)；トリフェニルホスフィン(TPP)(0.493g、1.88ミリモル、0.02当量)；及び4-フルオロチオフェノール(12.03g、93.9ミリモル、1当量)を、沸騰させるために還流温度に設定された、窒素雰囲気下の反応フラスコに加えた。得られた反応混合物を還流温度で20-24時間、約84℃で沸騰させた。反応混合物を70℃に冷却して水(150ml)を添加し、その後反応混合物をさらに室温まで冷却し、1時間顆粒化して濾過した。得られた黄褐色濾過ケーキをイソプロパノール/水溶液(各々60ml)で洗浄した。その後、濾過ケーキを反応フラスコに移し、そこに酢酸(200ml)、Darco KB-Bブランドの活性炭濾過助剤(1.25g)、及びCeliteブランドのシリカ濾過助剤(2.5g)を添加した。反応フラスコを100℃に加熱して次に75-80

℃に冷却し、その後、その内容物を真空濾過して酢酸(30ml)ですすいだ。

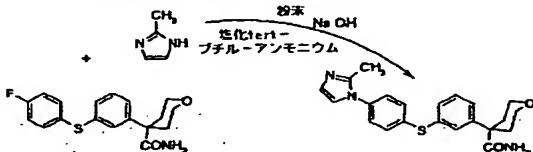
【0302】この反応の生成物の溶解度は、別々に、酢酸中、室温で約6.2mg/mlと決定され、酢酸及び水の2:1混合液中で約4.5mg/mlと決定された。反応フラスコを75℃に加熱し、その後15分間にわたって水(150ml)を添加したところ、その後結晶の形成が観察された。この反応混合物を22℃に冷却し、1時間顆粒化した。次に、得られたスラリーを真空濾過し、濾過ケーキを水(100ml)で2回洗浄した。その濾過ケーキ(7.5g)を、窒素を抜き取った50℃の真空乾燥機内に入れたところ、その後に23.04gの固体生成物が収率74.0%として得られた。そのDarcoケーキのHPLC分析により、0.263gの生成物が保持されていることが示された。

実施例4

粉末NaOH及び塩化tert-ブチルアンモニウムを用いるテトラヒドロ-4-[3-[4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-フェニル]-チオ]-フェニル-2H-ピラン-4-カルボキサミドの合成

【0303】

【化135】



【0304】テトラヒドロ-4-[3-(4-フルオロフェニル)-チオ]-フェニル-2H-ピラン-4-カルボキサミド(5.0g、15.09ミリモル、1当量)、ジメチルスルホキシド(50ml、1.0容積)、2-メチルイミダゾール(2.48g、30.17ミリモル、2.0当量)、粉末水酸化ナトリウム(1.207g、30.17ミリモル、2.0当量)、及び塩化tert-ブチルアンモニウム(210mg、0.754ミリモル、0.05当量)を、沸騰させるために還流温度に設定した、窒素雰囲気下の反応フラスコに加え、その後反応混合物を130℃で6時間、窒素の下で加熱した。次に、反応混合物を室温に冷却し、水(50ml)で反応を停止させた結果、沈殿が形成された。水を添加する間、10-15℃の発熱が観察された。生成物を真

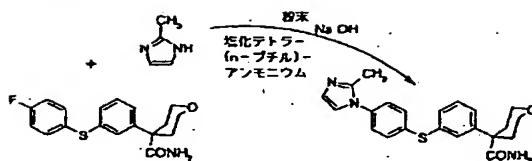
空濾過により単離し、水(50ml)で洗浄した。その生成物を真空オーブン内、40-45℃で一晩乾燥させた。得られた生成物の量は5.46gであり、これは8.8%の収率を表していた。分析データを用いて生成物の構造を確認した。

実施例5

粉末NaOH及び塩化テトラ-(n-ブチル)-アンモニウムを用いるテトラヒドロ-4-[3-[4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-フェニル]-チオ]-フェニル-2H-ピラン-4-カルボキサミドの合成

【0305】

【化136】



【0306】テトラヒドロ-4-[3-(4-フルオロフェニル)-チオ]-フェニル-2H-ピラン-4-カルボキサミド (5.0 g, 15.09ミリモル, 1当量)、ジメチルスルホキシド (50 ml, 10容積)、2-メチルイミダゾール (2.48 g, 30.17ミリモル, 2.0当量)、粉末水酸化ナトリウム (1.207 g, 30.17ミリモル, 2.0当量)、及び塩化テトラ(n-ブチル)-アンモニウム (210 mg, 0.754ミリモル, 0.05当量)を、沸騰させるために還流温度に設定した、窒素雰囲気下の反応フラスコに加え、その反応混合物を100℃で28時間、窒素の下で加熱した。次に、反応混合物を室温に冷却し、水 (50 ml)で反応を停止させた結果、沈殿が形成された。水

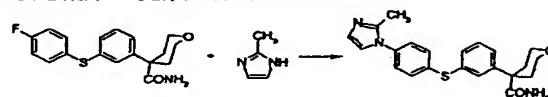
を添加する間、20-25℃の発熱が観察された。生成物を真空濾過によって単離し、真空オーブン内で一晩乾燥させた。得られた生成物の量は5.54 gであり、これは88.6%の収率を表していた。分析データを用いて生成物の構造を確認した。

実施例6

固体NaOH及びCs₂CO₃を用いるテトラヒドロ-4-[3-(4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イイル)-フェニル)-チオ]-フェニル-2H-ピラン-4-カルボキサミドの合成

【0307】

【化137】



【0308】テトラヒドロ-4-[3-(4-フルオロフェニル)-チオ]-フェニル-2H-ピラン-4-カルボキサミド (25.0 g, 75.4ミリモル, 1当量)、ジメチルスルホキシド (250 ml, 10容積)、2-メチルイミダゾール (12.39 g, 15.09ミリモル, 2.0当量)、水酸化ナトリウム (6.03 g, 150.9ミリモル, 2.0当量)、及び炭酸セシウム (1.23 g, 0.38ミリモル, 0.005当量)を、沸騰させるために還流温度に設定した、窒素雰囲気下の反応フラスコに加え、その反応混合物を125-130℃で17-24時間、窒素の下で加熱した。反応が完了した後、それを冷却(<30℃)して水 (250 ml, 10容積)で反応を停止させた結果、沈殿が形成された。水を添加する間、10-15℃の発熱が観察された。それにより形成された反応スラリーを室温 (15-25℃)に冷却した後、1時間顆粒化した。生成物を真空濾過により単離し、水 (140 ml, 5.6容積)で洗浄した。その生成物を真空オーブン内、40-45℃で一晩乾燥させた。得られた生成物

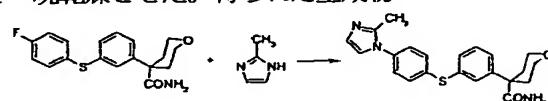
の量は29.4 gであり、これは99%の収率を表していた。この生成物の分析データは以下の通りであった: mp 198-200℃; m/z 396 (m+1); H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.41 (m, 10H)、7.12 (s, 1H)、6.93 (d, 1H)、3.75 (m, 2H)、3.48 (t, 2H)、2.48 (d, 2H)、2.3 (s, 3H)、1.75 (m, 2H); IR (drifts) ν... 3402, 3301, 3123, 3096, 2971, 2930, 2880, 1680, 1663, 1622, 1593, 1569, 1528。

実施例7

固体NaOH及び相間移動触媒を用いるテトラヒドロ-4-[3-(4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イイル)-フェニル)-チオ]-フェニル-2H-ピラン-4-カルボキサミドの合成

【0309】

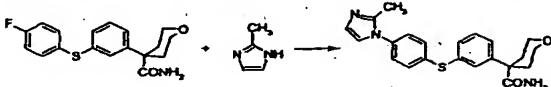
【化138】



【0310】テトラヒドロ-4-[3-(4-フルオロフェニル)-チオ]-フェニル-2H-ピラン-4-カルボキサミド (50 g, 150.9ミリモル, 1当量)、ジメチルスルホキシド (500 ml, 10容積)、2-メチルイミダゾール (25.0 g, 30.17ミリモル, 2.0当量)、粉末水酸化ナトリウム (12.07 g, 30.17ミリモル, 2.0当量)、及び塩化テトラ(n-ブチル)-アンモニウム (210 mg, 0.754ミリモル, 0.05当量)を、沸騰させるために還流温度に設定した、窒素雰囲気下の反応フラスコに加え、その反応混合物を100℃で28時間、窒素の下で加熱した。次に、反応混合物を室温に冷却し、水 (50 ml)で反応を停止させた結果、沈殿が形成された。水

101

ルボキサミド (25.0 g, 75.4ミリモル、1当量)、ジメチルスルホキシド (250 ml、10容積)、2-メチルイミダゾール (12.39 g, 15.0.9ミリモル、2.0当量)、水酸化ナトリウム (6.03 g, 150.9ミリモル、2.0当量)、及び塩化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム (TBAC) (0.210 g, 0.75ミリモル、0.05当量)を、沸騰させるために還流温度に設定された、窒素雰囲気下の反応フラスコに加え、その反応混合物を125-130°Cで17-24時間、窒素の下で加熱した。反応が完了した後、それを冷却 (<30°C) して水 (250 ml、10容積) で反応を停止させた結果、沈殿が形成された。水を添加する間、10-15°Cの発熱が観察された。これにより形成された反応スラリーを室温 (15-25°C) に冷却した後、1時間顆粒化した。生成物を真空濾過により単離し、水 (140 ml、5.6容積) で洗浄した。その生成物を真空オーブン内、40-45°Cで一晩乾燥させた。得られた生成物の量は27.6 g。



【0312】テトラヒドロ-4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-チオ]-1-フェニル-2H-ピラン-4-カルボキサミド (6.5 g, 19.6ミリモル、1当量)、ジメチルスルホキシド (65 ml、10容積)、2-メチルイミダゾール (3.22 g, 39.23ミリモル、2.0当量)、及び水酸化ナトリウム (1.57 g, 39.23ミリモル、2.0当量)を、沸騰させるために還流温度に設定された、窒素雰囲気下の反応フラスコに加え、その反応混合物を125-130°Cで4-6時間、窒素の下で加熱した。反応が完了した後、それを冷却 (<30°C) して水 (65 ml、10容積) で反応を停止させた結果、沈殿が形成された。水を添加する間、10-15°Cの発熱が観察された。それにより形成された反応スラリーを室温 (15-25°C) に冷却した後、1時間顆粒化した。生成物を真空濾過によって単離し、水 (80 ml、12.3容積) で洗浄した。生成物を真空オーブン内、40-45°Cで一晩乾燥させた。得られた生成物の量は6.98 gであり、これは90.4%の収率を表していた。この生成物の分析データは以下の通りであった: mp 198-200°C; m/z 396 (m+1); ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.41 (m, 10H), 7.12 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.48 (t, 2H), 2.48 (d, 2H), 2.3 (s, 3H); IR (drifts) ν_{max} 3402, 3301, 3123, 3096, 2971, 2930, 2880, 1680, 1663, 1622, 1593, 1569, 1528。

102

であり、これは93.0%の収率を表していた。この生成物の分析データは以下の通りであった: mp 198-200°C; m/z 396 (m+1); ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.41 (m, 10H), 7.12 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.48 (t, 2H), 2.48 (d, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.75 (m, 2H); IR (drifts) ν_{max} 3402, 3301, 3123, 3096, 2971, 2930, 2880, 1680, 1663, 1622, 1593, 1569, 1528。

実施例8

固体NaOHを単独で用いるテトラヒドロ-4-[3-[4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-1-チオ]-1-フェニル-2H-ピラン-4-カルボキサミドの合成:

【0311】

【化139】

622, 1593, 1569, 1528。

実施例9

メシレート塩の形成

メタノール (6.40 ml, 4.0容積)、実施例3の方法によって調製したテトラヒドロ-4-[3-[4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-1-チオ]-1-フェニル-2H-ピラン-4-カルボキサミド (16.0 g, 40.7ミリモル、1.0当量)、活性炭、Darco KB-B (0.80 g) 及び濾過助剤、Celite (2.4 g)を、沸騰させるために還流温度に設定された反応フラスコに加えた。この混合物を還流温度、約66°Cに加熱して有機基質を溶解した。反応フラスコの内容物を55-60°Cの温度範囲に冷却し、炭素及び濾過助剤を55-60°Cの温度範囲で濾過により除去した。残滓をメタノール (5.0 ml) で洗浄し、その洗浄液を元の濾液と合わせた。そのようにして得られた透明な液体濾液及び洗浄液を、大気圧で約700 mlの容積まで蒸留することによって濃縮した。この濃縮メタノール溶液にメタンスルホン酸 (4.1 g, 42.7ミリモル、1.05当量)を添加した。得られた溶液を、大気圧で約250 mlの容積まで蒸留することによってさらに濃縮し、酢酸エチル (500 ml)を2つに等分して添加し、各々の酢酸エチルの添加の後、蒸留により正味の容積を250 mlに減少させた。得られた結晶スラリーを室温 15-25°Cに冷却し、15-25°Cの温度範囲で4-16時間顆粒化した。白色の結晶性生成物を濾過によって単離し、酢酸エチル (135 ml) で洗浄して真

空下、45-50°Cで乾燥させた。収量18.39g、92.3%。そのように製造された塩をX線粉末回折パターンで特徴付け、その主要ピークを下記表3に示す：

ピーク番号	2θ (ギリシア 語:シーグ)*	d間隔 (Å)	ピーク番号	2θ (ギリシア 語:シーグ)*	d間隔 (Å)
1	6.5	13.6	20	24.0	3.7
2	9.1	9.7	21	24.5	3.6
3	13.3	6.6	22	25.4	3.5
4	14.2	6.2	23	26.1	3.4
5	14.4	6.1	24	26.7	3.3
6	15.1	5.9	25	27.7	3.2
7	15.4	5.7	26	28.6	3.1
8	16.0	5.5	27	29.3	3.0
9	16.7	5.3	28	30.0	3.0
10	17.2	5.1	29	30.5	2.9
11	17.8	5.0	30	31.7	2.8
12	18.2	4.8	31	32.8	2.7
13	19.0	4.7	32	33.8	2.6
14	19.9	4.4	33	35.3	2.5
15	21.0	4.2	34	36.0	2.6
16	22.0	4.0	35	36.7	2.6
17	22.3	4.0	36	37.6	2.6
18	22.9	3.9	37	39.2	2.3
19	23.6	3.8			

表(11.0.5)

【0313】

【表7】

ラン-4-カルボキサミドの合成

【0315】

【化140】



【0314】実施例10

テトラヒドロ-4-[3-[4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]チオ]フェニル-2H-ピラン-4-カルボキサミドの再結晶化

メタノール(3200ml、40容積)、実施例3の方法によって調製したテトラヒドロ-4-[3-[4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]チオ]フェニル-2H-ピラン-4-カルボキサミド(80.2g)、活性炭、Darco KB-B(4.0g)及び濾過助剤、Celite(10g)を、沸騰させるために還流温度に設定された反応フラスコに加えた。この混合物を還流温度、約66°Cに加熱し、有機基質を溶解した。反応フラスコの内容物を55-60°Cの温度範囲に冷却し、炭素及び濾過助剤を55-60°Cの温度範囲で濾過によって除去した。残滓をメタノール(300ml)で洗浄し、その洗浄液を元の濾液と合わせた。そのようにして得られた透明な合体濾液及び洗浄液を、大気圧で約1000mlの容積まで蒸留することによって濃縮した。そのようにして得られたメタノール濃縮物を3-7°Cの温度範囲に冷却して生成物を結晶化し、この温度範囲で6-24時間顆粒化した。白色の生成物結晶を濾過によって単離し、真空下、40-45°Cで乾燥させた。収量70.3g、87.7%。mp 198-200°C; m/z 396(m+1); スペクトルデータは実施例3の通りである。

実施例11

テトラヒドロ-4-(3-プロモフェニル)-2H-ピ

ラン-4-カルボキサミドの合成
【0315】
【化140】
30
40
【0316】プロパン-2-オール(100ml)、テトラヒドロ-4-(3-プロモフェニル)-2H-ピラン-4-ニトリル(20.0g、0.075モル、1当量)、水酸化カリウム(13.74g、0.245モル、3.26当量)を、沸騰させるために還流温度に設定された、窒素雰囲気下の反応フラスコに加え、その反応混合物を攪拌しながら還流温度、約82°Cに、5-6時間、窒素の下で加熱した。反応が完了した後、混合物を冷却(<30°C)して水(100ml)で反応を停止させた。得られたスラリーを濾過し、生成物残滓を水(30ml)で洗浄し、真空下、4.5-5.0°Cで乾燥させて白色固体を得た。収量19.05g、89.2%。mp 245-247°C; m/z 285(m+1);
40
H NMR(300MHz, DMSO) δ 7.43 (m, 5H)、7.14 (s, 1H)、3.76 (d, 2H)、3.47 (t, 2H)、2.44 (d, 2H)、1.79 (m, 2H); IR(drifts) ν... 3363, 3174, 3062, 2973, 2935, 2879, 2828, 1685, 1631, 1588.

フロントページの続き

(72)発明者 メガン・エリザベス・フナトウ
アメリカ合衆国マサチューセッツ州02129,
チャールズタウン, メドフォード・ストリ
ート 424